

Année 1971

N°

84

THÈSE
pour le
DOCTORAT en MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

par

Philippe HOSPICE

Né le 3 Novembre 1942 à NIORT (79)

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le 1971

DIABÈTE SUCRÉ ET TROUBLES
DU MÉTABOLISME LIPIDIQUE

Président : Monsieur CANIVET, (Professeur)

Année 1971

N°.....

THÈSE
pour le
DOCTORAT en MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

par

Philippe HOSPICE

Né le 3 Novembre 1942 à NIORT (79)

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le..... 1971

DIABÈTE SUCRÉ ET TROUBLES
DU MÉTABOLISME LIPIDIQUE

Président : Monsieur CANIVET, (Professeur)

Polycopiée par l'Auteur

35, Avenue Victor-Hugo - CLAMART (92)

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

Philippe HOSPIER

Médecin à l'Hôpital de la Pitié-Salpêtrière

Présentée et soutenue publiquement le 10 Mars 1904



DIABÈTE SUCRÉ ET TROUBLES
DU MÉTABOLISME LIPIDIQUE

Président : M. le Docteur L. L. (Léon Laguesse)

Président de la Faculté de Médecine

et de l'École de Pharmacie de la Faculté de Médecine

A MA FEMME

A MES ENFANTS

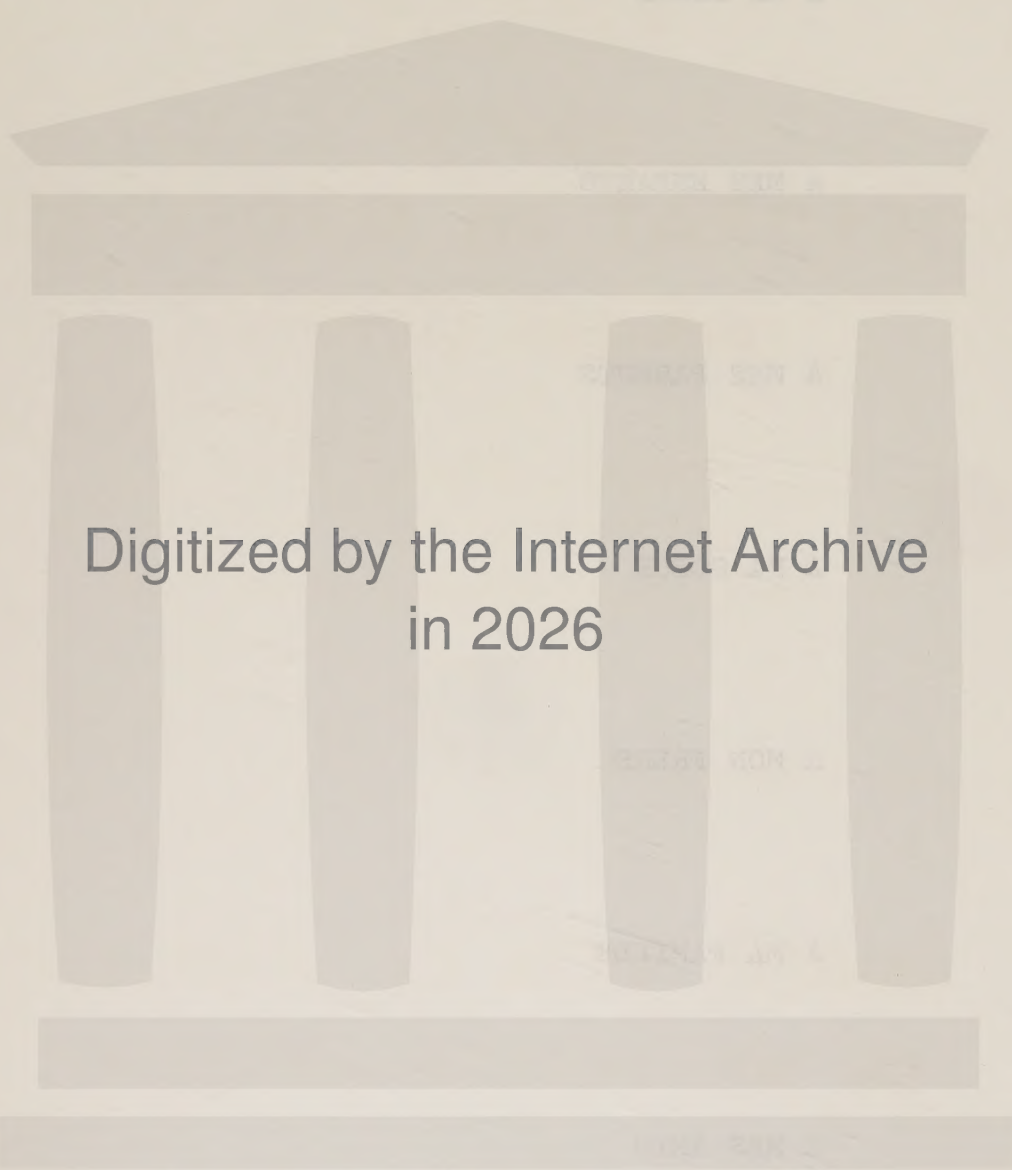
A MES PARENTS

A MA SOEUR

A MON FRERE

A MA FAMILLE

A MES AMIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554017_0011

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. CANIVET

Médecin des Hôpitaux

Qui nous a accueilli dans son
service, nous a fait le très grand
honneur de nous confier cette thèse
et d'en accepter la présidence.

Qu'il trouve ici le témoignage de
notre reconnaissance et de notre
profonde admiration.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR Cl. DREUX

Pharmacien Chef de Service du Laboratoire

Central de Biochimie de l'Hôpital Saint-Louis

C'est en son laboratoire

qu'ont été effectués tous les

dosages.

Qu'il veuille bien agréer

l'expression de notre gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR Ph. PASSA

Chef de Clinique Assistant du Service de Diabète -
Nutrition - Endocrinologie de l'Hôpital Saint-Louis

Dont les conseils amicaux ont
guidé notre travail.

Qu'il veuille bien trouver ici
l'expression de nos plus vifs
remerciements.

A MONSIEUR A. MICHAUX

Pharmacien Biologiste, Attaché de Biologie du
Laboratoire Central de Biochimie de l'Hôpital
Saint-Louis.

En remerciement pour son étroite
collaboration tout au long de ce
travail.

A MONSIEUR J.P. MOLTO

Laborantin au Laboratoire Central de Biochimie de
l'Hôpital Saint-Louis.

Avec nos remerciements pour son
active contribution à ce travail.

A Mademoiselle BERTIN

Diététicienne du Service de Diabète - Nutrition -
Endocrinologie de l'Hôpital Saint-Louis

En remerciement pour sa collaboration.

Au personnel de la Consultation du Service de
Diabète - Nutrition - Endocrinologie de l'Hôpital
Saint-Louis

Infirmières

Secrétaires

Archiviste

Avec nos remerciements pour leur active
collaboration.

A MES MAITRES D'EXTERNAT :

Monsieur le Docteur A. DUFOUR

Monsieur le Professeur H. REDON

Monsieur le Professeur J. CANIVET

Monsieur le Professeur M. BARIETY

Monsieur le Professeur P. MOLLARET

Monsieur le Professeur VIC DUPONT

Monsieur le Professeur A. DOMART

Monsieur le Professeur P. MAURICE

SOMMAIRE

=====

INTRODUCTION ,.....

RAPPEL HISTORIQUE

CHAPITRE I : Le Métabolisme Intermédiaire -
Métabolisme des Glucides - Métabolisme
des Lipides - Interrelations et
Régulation Chez le Sujet Normal

CHAPITRE II : Dyslipémies : Classifications -
Physiopathologie des troubles
lipidiques au cours du Diabète sucré
de l'Obésité et de l'Athérosclérose ..

CHAPITRE III : Etude statistique de l'incidence des
perturbations lipidiques au cours du
Diabète sucré - Dédutions thérapeu-
tiques et diététiques

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

I N T R O D U C T I O N

=====

Actuellement, les progrès de la thérapeutique antidiabétique et antiinfectieuse qui permettent d'augmenter la durée moyenne de vie des diabétiques font apparaître les manifestations vasculaires dégénératives du diabète comme les éléments déterminants du pronostic de cette maladie. La preuve en est qu'une enquête faite dans les pays occidentaux a montré que le diabète se place au sixième rang parmi les causes de mortalité, que deux diabétiques sur trois meurent d'une complication vasculaire et qu'enfin la rétinopathie diabétique vient au premier rang des causes de cécité acquise de l'adulte. D'après la plupart des grandes statistiques, les lésions athéromateuses des artères périphériques et coronaires apparaissent plus fréquemment et plus précocement chez les diabétiques que chez les non diabétiques.

Or il se trouve qu'un certain nombre de diabétiques présentent des troubles du métabolisme lipidique, troubles connus depuis un certain temps et, peut-être, responsables de ces lésions.

Il semblerait donc légitime, en dehors de la médication antidiabétique, de traiter la dyslipémie en espérant la normalisation des perturbations lipidiques et, ainsi, la diminution des risques de complications vasculaires dégénératives.

Notre étude a porté sur un certain nombre de diabétiques recensés, pendant une période déterminée,

dans un service d'Endocrino-Diabétologie. Parmi ceux-ci un certain pourcentage s'est révélé être porteur d'un bilan lipidique pathologique.

Ces bilans pathologiques ont été classés selon les critères définis récemment par FREDRICKSON & Coll (42) en cinq types. Nous avons ensuite étudié, au bout d'une période de trois mois, l'évolution des dyslipémies sous l'influence des prescriptions thérapeutiques et diététiques appropriées à chaque type d'hyperlipidémie.

Si, chez un diabétique correctement équilibré sur le plan du métabolisme hydrocarboné, une dyslipémie peut être corrigée grâce à certaines mesures diététiques, il semble légitime de penser qu'une telle mesure doit être systématiquement mise en oeuvre pour prévenir ou réduire l'incidence des lésions vasculaires qui actuellement font toute la gravité de la maladie diabétique.

R A P P E L H I S T O R I Q U E =====

Sans vouloir faire un recensement exhaustif des multiples travaux ayant trait à ce sujet, il convient néanmoins de rappeler les quelques étapes essentielles qui ont permis d'approcher une meilleure connaissance du rôle joué par un trouble du métabolisme des hydrates de carbone dans certaines hyperlipidémies, des relations entre le diabète, l'obésité et l'athérosclérose.

On sait depuis 1852 avec LAWES (56) que les hydrates de carbone alimentaires peuvent être convertis en graisses dans l'organisme. Plus tard WATKINS & Coll (91) ont montré qu'un régime alimentaire à haute teneur en sucres et administré pendant un temps suffisamment long provoque une augmentation des triglycérides sanguins. JOSLIN (51) en 1952 constate que chez deux diabétiques sur trois, lorsque le diabète est mal contrôlé avec tendance à la cétose voire même à l'acido-cétose, il existe une lactescence du sérum à jeûn. YALOW et BERSON(92) font la preuve que l'ingestion de sucre stimule la sécrétion d'insuline. ANTONIS et BERSOHN (4) -1961- administrant des régimes à faible teneur en graisses et riches en hydrates de carbone à des prisonniers pendant 39 semaines, constatèrent une élévation immédiate des glycérides à jeûn, le niveau maximum étant atteint vers la cinquième semaine, suivie par une décroissance progressive ramenant les triglycérides à un taux normal au bout de trente deux semaines.

Les hydrates de carbone alimentaires représentaient des précurseurs des lipides plasmatiques plus importants qu'on ne le pensait. C'est alors qu'AHRENS & Coll (1) démontrèrent en 1961 que l'on pouvait individualiser deux variétés d'hypertriglycéridémie chez l'homme par des épreuves diététiques (ou induction alimentaire) :

- l'hyperlipémie dépendante ou induite par les graisses,
- l'autre variété, beaucoup plus fréquente, induite par les hydrates de carbone.

GORDIS et BIERMAN (12) dans une étude poursuivie depuis 1962 démontrent l'hétérogénéité des particules graisseuses du plasma des hyperlipidémiques et l'existence au sein de ces macromolécules de particules d'origine endogène (définies ultérieurement comme "lipomicrons") et d'origine exogène (ou "chylomicrons"). LEES et HATCH (58) en 1963, par adjonction au tampon classique de sérum albumine humaine, obtiennent à partir du plasma, par électrophorèse sur papier, une séparation des lipoprotéines de très basse densité (inférieure à 1006) en "chylomicrons" et prébétalipoprotéines ou "lipomicrons", ainsi qu'un isolement beaucoup plus net des bêta et prébétalipoprotéines. Quatre variétés de lipoprotéines sont ainsi séparées (chylomicrons, bêtalipoprotéines, prébétalipoprotéines et alphalipoprotéines) à la base de certaines classifications actuelles des hyperlipoprotéïnémies. RENOLD (75) montre en 1965 que si l'ingestion de sucre entraîne une hyperlipémie, l'insuline joue également un rôle important au niveau même du tissu adipeux. BIERMAN (11) en 1966 obtient une hyperlipémie chez un animal alloxanisé. C'est en 1967 que FREDRICKSON et son école (42) établissent une classification des hyperlipidémies en cinq types relevant vraisemblablement pour chacun d'erreurs métaboliques héréditaires spécifiques.

Cette classification n'est pas exempte de critiques, mais elle a eu néanmoins un intérêt considérable car :

- d'une part à la base d'une série de travaux fondamentaux soulignant l'importance des facteurs génétiques souvent méconnus dans l'athérogénèse,
- et d'autre part permettant une approche plus rationnelle de l'origine et du mécanisme des troubles métaboliques responsables.

*

*

*

C H A P I T R E I

=====

LE METABOLISME INTERMEDIAIRE :

- METABOLISME DES GLUCIDES.
- METABOLISME DES LIPIDES.
- INTERRELATIONS ET REGULATION
CHEZ LE SUJET NORMAL.

Le Métabolisme Intermédiaire a un intérêt considérable sur le plan énergétique. Il comprend en fait deux parties :

- l'apport de substances à potentiel énergétique que sont les lipides, les glucides et aussi les protides ;
- les interconversions possibles entre ces différentes substances.

Il se manifeste à plusieurs niveaux qui sont l'absorption, la mise en circulation, l'utilisation par biodégradation intracellulaire avec production d'énergie, le stockage au niveau de cellules différenciées dans ce rôle (les adipocytes par exemple). Une unité est réalisée par le transit de l'énergie emmagasinée dans le milieu intérieur en direction des différents secteurs de l'organisme, et par les régulations permanentes qui modulent ainsi l'apport énergétique en fonction des besoins instantanés locaux.

METABOLISME DES GLUCIDES

1) - Les Sucres - Digestion - Absorption

Les aliments fournissent à l'homme une quantité appréciable de glucides composés en majeure partie de :

* polyholosides (l'amidon, le glycogène, la cellulose et l'inuline).

Le reste étant constitué par :

* les oses simples comprenant :

- les hexoses (glucose, mannose et fructose qui se rencontrent à l'état d'ose simple dans le miel et certains fruits) ;
- des pentoses (arabinose, et xylose, assez abondants dans certains fruits et légumes) ;
- des heptoses ;

* les diholosides, résultant de la condensation de deux molécules d'ose. On trouve généralement dans l'alimentation :

- le saccharose (fructose + glucose) constituant le sucre de canne ou de betterave ;
- le lactose (glucose + galactose) qui se trouve essentiellement dans le lait des mammifères ;
- le maltose (glucose + glucose) produit de l'hydrolyse ménagée de l'amidon ;
- le cellobiose (glucose + glucose) produit de l'hydrolyse ménagée de la cellulose.

Polyholosides et disaccharides doivent être dégradés en oses par hydrolyse enzymatique pour pouvoir être absorbés par l'intestin. Les monosaccharides, étape ultime de la digestion glucidique, et représentés surtout par des pentoses et des hexoses, seront absorbés de façon

passive pour certains (fructose) ou active pour d'autres (glucose - galactose), et gagneront ainsi le foie par la veine porte.

2) - Le Devenir des Sucres dans la Cellule Hépatique est schématiquement représenté dans le tableau ci-après :

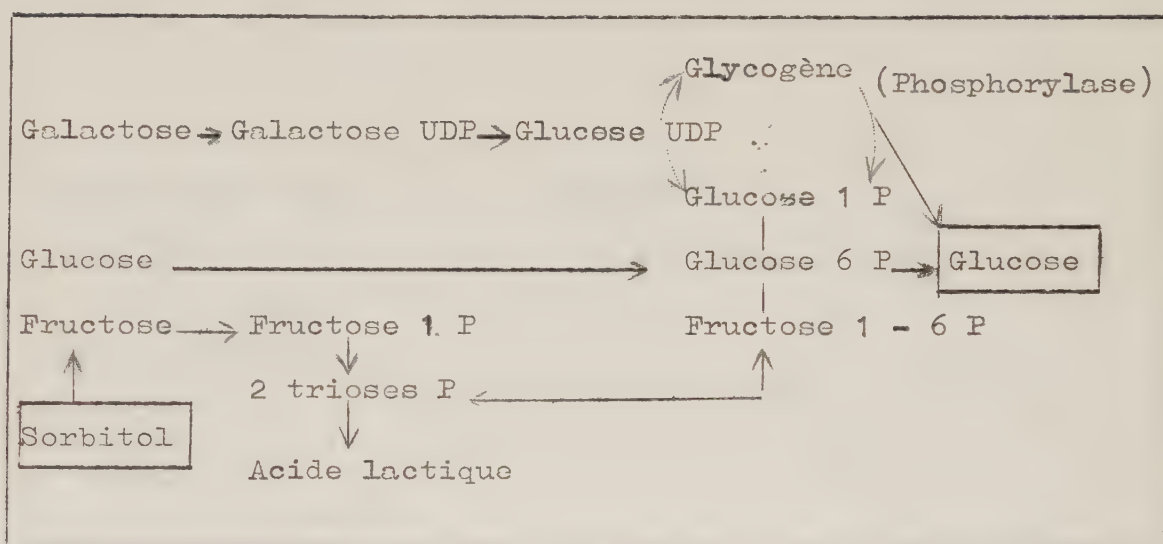


Fig n° 1

Nous voyons ainsi que seul le glucose est l'élément énergétique privilégié déversé dans le système circulatoire pour être utilisé par toutes les cellules et en particulier par les cellules cérébrales :

- La dégradation des glucides peut se faire au niveau de la cellule hépatique comme au niveau de toutes les cellules de l'organisme (fig n° 2)

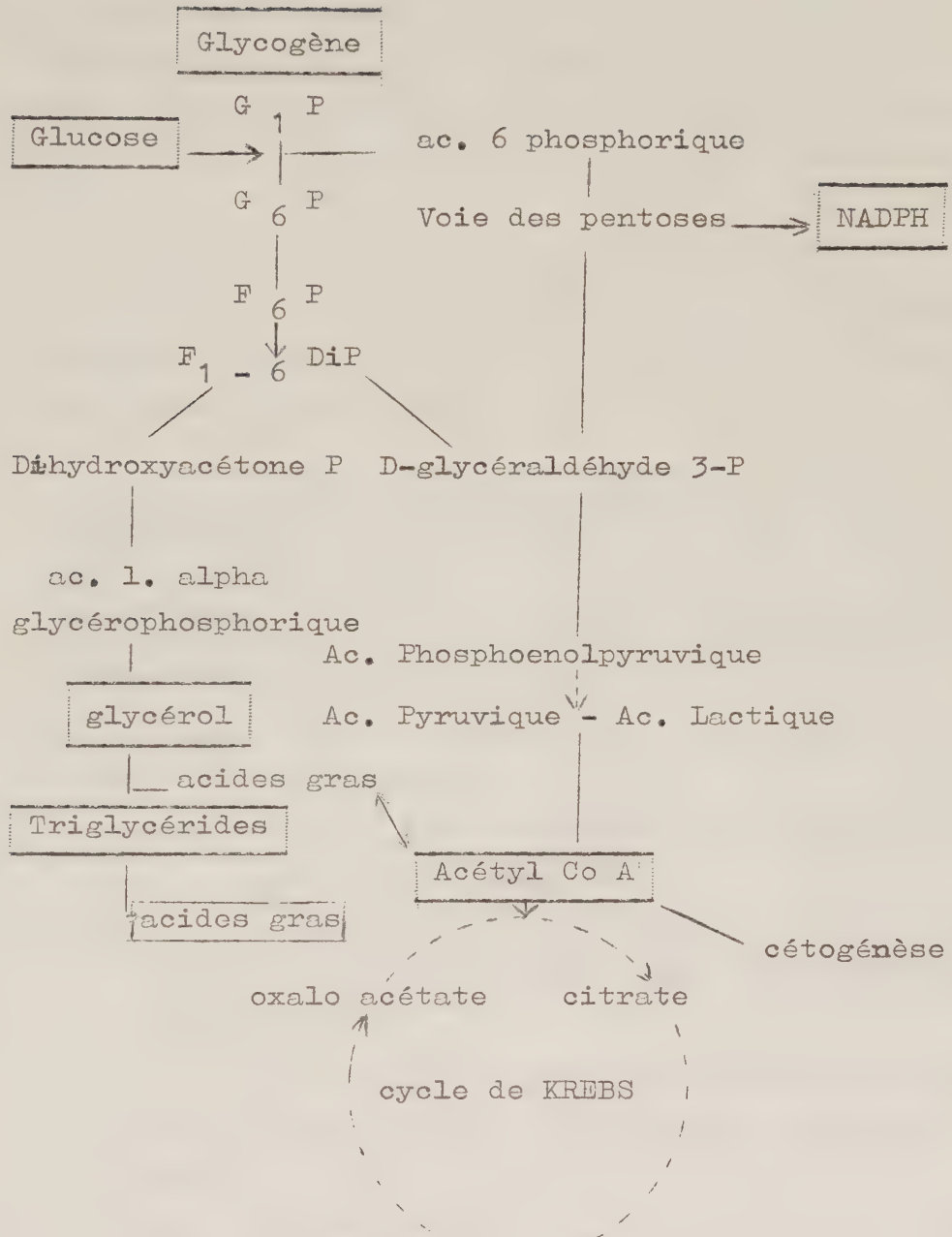


Fig n° 2

*- Au cours de la glycolyse habituelle (voie d'EMBDEN MEYERHOF) les réactions de phosphorylation sont réversibles au niveau du foie permettant ainsi la glycolyse comme la néoglycogénèse, mais irréversibles dans la cellule musculaire ; celle-ci libère lactate et pyruvate qui ramenés au foie seront resynthétisés en glucose selon le cycle de CORI.

*- Une autre voie permet de dégrader le glucose jusqu'au pyruvate (voie des pentoses ou cycle de DICKENS-HORECKER) - cette voie fournit le N.A.D.P. qui servira à la synthèse des acides gras.

*- Devenir de l'acide pyruvique :

- En anaérobiose, il y a production d'acide lactique (tissu musculaire)
- En aérobie, après décarboxylation formation d'acétyl coenzyme A et suite des réactions oxydatives du cycle de KREBS, terme ultime de la dégradation.

De ce schéma succinct de la dégradation des glucides nous retiendrons :

- que la voie classique aboutit à la formation de :
 - glycérol d'une part;
 - coenzyme A d'autre part.

Ces deux résultats entrant dans la synthèse des triglycérides ;

- que la voie des pentoses fournit des molécules de NADPH nécessaires à la synthèse des acides gras ;
- que lorsqu'une lipolyse accrue libère une trop grande quantité de coenzyme A qui ne peut être épurée par le cycle de KREBS, il existe alors une voie de dégorgement qui est la cétogénèse.

- la néoglycogénèse est essentiellement hépatique (mais aussi rénale, le parenchyme rénal synthétisant à poids égal autant de glucose que le foie (ASSAN -1969- (6))). Elle peut se faire, nous l'avons vu, à partir d'autres oses que le glucose (galactose, fructose, trioses phosphates), à partir de l'acide lactique venant des hématies ou des muscles (cycle de CORI), du glycérol libéré par hydrolyse des triglycérides, et enfin d'acides aminés glucoformateurs (alanine, sérine)

METABOLISME DES LIPIDES

RAPPEL BIOCHIMIQUE : les lipides sont constitués par des esters d'acides gras. Les acides gras se combinent avec un alcool qui, en dehors des stérols -(stérides)- est le plus souvent le glycérol ou ses dérivés (glycérides et glycérophospholipides).

1) - Les Acides Gras sont les corps les plus simples formés d'une chaîne linéaire à nombre pair d'atomes de carbone :

- Ils peuvent être saturés en atomes d'hydrogène (les plus fréquents dans l'organisme sont les acides palmitiques et stéariques).
- Ou non saturés avec présence d'une ou plusieurs doubles liaisons éthéniques : (l'acide oléique monoinsaturé représente près de 30% des acides gras alimentaires).

Dans le sang circulant, il existe une très faible quantité d'acides gras qui sont liés à une protéine transporteuse (0,3 mEq/l - 0,6 mEq/l). Ce sont les acides gras libres.

2) - Les Graisses Neutres forment un groupe constitué essentiellement par les glycérides et le cholestérol.

- les glycérides sont appelés mono - di ou triglycérides selon que 1 - 2 ou 3 acides gras estérifient les fonctions alcool du glycérol. Les triglycérides représentent 95% des lipides alimentaires, mais sont aussi la forme de stockage des graisses dans le tissu adipeux ;

3) - Les Phospholipides sont des associations complexes semblables à des glycérides qui ne se retrouvent que dans certains tissus privilégiés. On distingue :

- les phospholipides
- les lipamides
- les sulfolipides

4) - Les Lipoprotéines. C'est MACHEBOEUF (63) qui mit en évidence l'association moléculaire lipoprotéinique (à laquelle il a donné le nom de "cénapse") permettant aux triglycérides, phospholipides et au cholestérol, insolubles dans l'eau, de se solubiliser dans les liquides intra et extra cellulaires.

- Les expériences d'ultra centrifugation ont montré qu'il existe plusieurs catégories de lipoprotéines suivant leur densité : les alpha lipoprotéines les plus denses, et les bêta lipoprotéines, elles-mêmes subdivisées en bêta lipoprotéines légères et très légères. Les diverses caractéristiques de ces lipoprotéines sont résumées dans le tableau suivant.

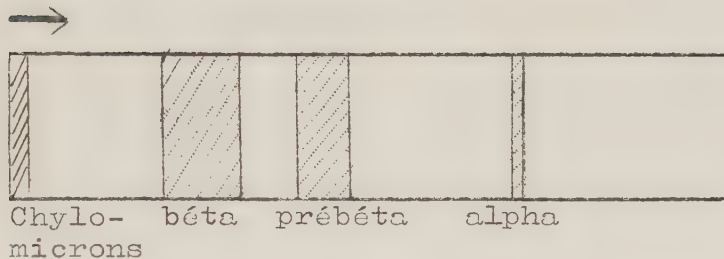
Tableau n° 1

Catégorie à l'ultra-centrifugation	Densité	% en Phospho-lipides	% en Choles-térol	% en Trigly-cérides	Protéines
Chylomicrons	1.006	2%	9%	87%	2%
Bêta lipoprotéines très légères	1.019	7%	22%	52%	18%
Lipoprotéines légères	1.063	21%	50%	5%	24%
alpha lipoprotéines	1.210	48%	20%	5%	27%
Acides gras					

L'électrophorèse des lipides plasmatiques telle que l'ont mis au point LEES et HATCH (58) retrouve chez le sujet normal à jeûn la présence des alpha lipoprotéines migrant au niveau des alpha₁ globulines, des bêta lipoprotéines migrant au niveau des alpha₂ et bêta globulines. Quant aux acides gras, on les retrouve en situation de préalpha lipoprotéines, migrant avec l'albumine.

- Cette technique a pu mettre en évidence une petite bande en avant de la bande bêta (appelée "pré bêta") lors de l'hyperlipémie post prandiale. Cette pré bêta lipoprotéine serait le transporteur électif des triglycérides endogènes synthétisés au niveau du foie (ou "lipomicrons").

Electrophorèse chez le sujet normal en post prandial



5) - Le Devenir des Lipides : Digestion et Métabolisme

Une ration alimentaire équilibrée apporte quotidiennement 50 à 70 gr de lipides essentiellement sous forme de graisses neutres ou triglycérides.

Après émulsion en fines gouttelettes par la bile qui facilite ainsi l'action des lipases pancréatiques et intestinales, les constituants lipidiques simples (glycérides cholestérol, acides gras...) sont absorbés par les cellules intestinales, qui effectuent une resynthèse des triglycérides phospholipides et stérides.

Ces constituants sont transportés :

- pour 30% par la veine porte amenant directement au foie les phospholipides et les stérides ;

- pour 70% par les chylifères et le canal thoracique qui charrient de gros globules graisseux diffractant la lumière, ou "chylomicrons" riches en triglycérides, et responsables de la lactescence sérique post prandiale physiologique. Ces chylomicrons seront hydrolysés sous l'action d'un système enzymatique, la lipoprotéine lipase, soit à la surface du capillaire sanguin, soit à l'entrée des cellules adipeuses : le sérum devient clair. Ce facteur clarifiant est activé par l'héparine.

Mais chez un sujet à jeûn il existe en circulation dans le sérum une petite quantité de triglycérides. Ceux-ci sont dus à une synthèse endogène hépatique à partir d'acides gras libres provenant du tissu adipeux (il existe un mouvement perpétuel entre tissu adipeux et foie, et vice-versa). Ces particules lipidiques sont appelées "lipomicrons".

A - Synthèse et Catabolisme des Acides Gras.

* La synthèse des acides gras peut être effectuée principalement dans le tissu adipeux à partir de chaînons dicarbonés activés (l'acétyl Co A) provenant du catabolisme glucidique ou des acides gras eux-mêmes. Les étapes essentielles de cette synthèse sont représentées par des réactions de réduction suivant le schéma inverse de la dégradation :

La condensation de deux molécules d'acétylCo A en une molécule d'acétylacétyl Co A en est la première étape. Ce dernier est réduit en crotonyl Co A puis en butyryl Co A, l'acide butyrique étant le plus simple des acides gras ; ce cycle de synthèse peut se produire en admettant un allongement progressif qui résulte chaque fois de la greffe d'un chaînon dicarboné d'acétyl Co A.

Ces réactions de réduction nécessitent la présence d'un transporteur d'hydrogène dont le coenzyme est le NADPH produit essentiellement par le catabolisme du glucose selon

la voie oxydative directe (ou voie des pentoses)

* Le catabolisme des acides gras, libérés par la lipoprotéine lipase des triglycérides situés dans le tissu adipeux se fait suivant la théorie de la bêta oxydation de KNOOP : fractionnement par le Co A dont chacune des interventions successives arrache un chaînon dicarboné activé en acétyl Co A avec production d'énergie. A un cofacteur près ce sont les mêmes réactions que celles de la synthèse, mais inversées. L'acétyl Co A, tout comme celui provenant de la dégradation glucidique, entre dans le cycle de KREBS, source énergétique pour les réactions métaboliques.

B - Rôle du foie dans le métabolisme des triglycérides.

* Le foie de l'homme contient seulement 3 à 5% de lipides contrairement au tissu adipeux qui en contient 60 à 90%. Toutes les études expérimentales s'accordent pour reconnaître aux graisses neutres hépatiques un "turnover" rapide indice d'un métabolisme très actif. Ce métabolisme peut se schématiser ainsi (BOYER (16)) :

* Synthèse des triglycérides à partir des dérivés du glycérol et d'acides gras qui peuvent avoir quatre origines :

- 1 - Synthèse in situ dans l'hépatocyte à partir d'acétyl Co A et du L. alpha glycérophosphate provenant de la dégradation du glucose.
- 2 - Libération par la "lipoprotéine lipase" hépatique (analogue à la lipoprotéine lipase du tissu adipeux) à partir des triglycérides circulants. (Les triglycérides ne peuvent pénétrer tels quels dans la cellule hépatique. Leur dégradation en acides gras est nécessaire).

- 3 - D'acides gras libres provenant en majorité du tissu adipeux.
- 4 - D'acides gras libérés in situ par hydrolyse des triglycérides protoplasmiques sous l'influence d'une "glycéride lipase intra cellulaire".

* Devenir de ces triglycérides hépatiques. deux modalités différentes :

- hydrolyse in situ en acides gras ;
- lipocinésie ou véritable "secrétion" des triglycérides restants dans la circulation sous forme de complexes lipoprotéiniques de densité faible dont les plus typiques se caractérisent par la migration électrophorétique de type pré bêta. Différentes substances hormonales semblent jouer un rôle dans la régulation de la biosynthèse de ces lipoprotéines très légères (activation par le cortisol, inhibition par l'insuline). Ainsi transportés, les triglycérides vont suivre trois voies (POLONOVSKI J -1970- (69)) : Principalement captation par le tissu adipeux (mais aussi cardiaque et musculaire) et incorporation dans le stock de réserve après action de la "lipoprotéine lipase", ou hydrolyse plasmatique et recyclage par le foie.

C - Physiologie du tissu adipeux.

C'est en 1948 que parût une étude très complète du métabolisme du tissu adipeux avec SHAPIRO et WERTHEIMER.

Accumulés dans le tissu adipeux (à 99% sous forme de graisses neutres), les lipides constituent une remarquable réserve énergétique (1 gr de lipides libérant 9 calories, les réserves lipidiques d'un homme de 70 kilos peuvent fournir près de 100.000 calories, soit les besoins énergétiques pour un mois).

- C'est un tissu extrêmement actif à fonction métabolique complexe CHRISTOPHE J (23)) comprenant :

- * captation des lipides circulants, qu'ils soient d'origine alimentaire ou synthétisés par le foie ;
- * liposynthèse à partir
 - des lipides circulants
 - des fragments provenant de la glycolyse (acétyl Co A, glycérone)

- * captation des glucides circulants (sous contrôle de l'insuline), glycolyse et conversion en graisses ;
- * secrétion permanente d'acides gras après hydrolyse des glycérides par la lipoprotéine lipase, qui sont pris en charge dans le plasma par la sérum albumine (ce débit d'acides gras est très intense : Leur vitesse de renouvellement dans le sang est, selon DOLE (37) de l'ordre de 28% par minute et leur séjour plasmatique n'exède pas 2 à 3 minutes (HANOUNE J (47)). Ils couvrent la majorité des besoins énergétiques)- Les acides gras ont une triple destinée :
 - = captation par les tissus (foie muscle) où leur oxydation s'accompagne d'une libération d'énergie (en phase de jeûne, les lipides couvrent environ 80% des besoins énergétiques, l'oxydation des acides gras circulants immédiatement captés assure 25 à 30% de cette couverture).
 - = les acides gras non utilisés peuvent être stockés sur place (muscle) ou remis en circulation ;
 - = puis être repris par le tissu adipeux après réestérification hépatique.

REGULATION

L'organisation harmonieuse du métabolisme intermédiaire, dans le but d'assurer la constance de l'apport cellulaire en réponse aux multiples besoins malgré les apports irréguliers de l'alimentation, est assurée par des mécanismes de régulation.

I - REGULATION NERVEUSE

Il s'agit essentiellement de l'innervation directe des cellules adipeuses par des filets sympathiques qui permettent une adaptation métabolique rapide par hydrolyse et libération des ~~acides~~ acides gras (GAJDOS (43) et STROBICI (82)); et d'autre part la stimulation des récepteurs alpha adrénergiques inhibe la sécrétion d'insuline par le pancréas (W. MALAISSE). Ces phénomènes passent en fait par les médiateurs chimiques des filets sympathiques : les catécholamines qui font la jonction des régulations nerveuses et hormonales.

II - REGULATION HORMONALE

Elle est moins rapide que la réponse nerveuse, mais plus durable.

A - LES AGENTS MOBILISATEURS DES GRAISSES.

* L'adrénaline entraîne une glycogénolyse par activation de la phosphorylase elle-même induite par la cyclisation de l'ATP en 3'-5' AMP cyclique (LABADIE (54))
Fig n° 3. L'adényl cyclase se trouve non seulement dans

Glucagon

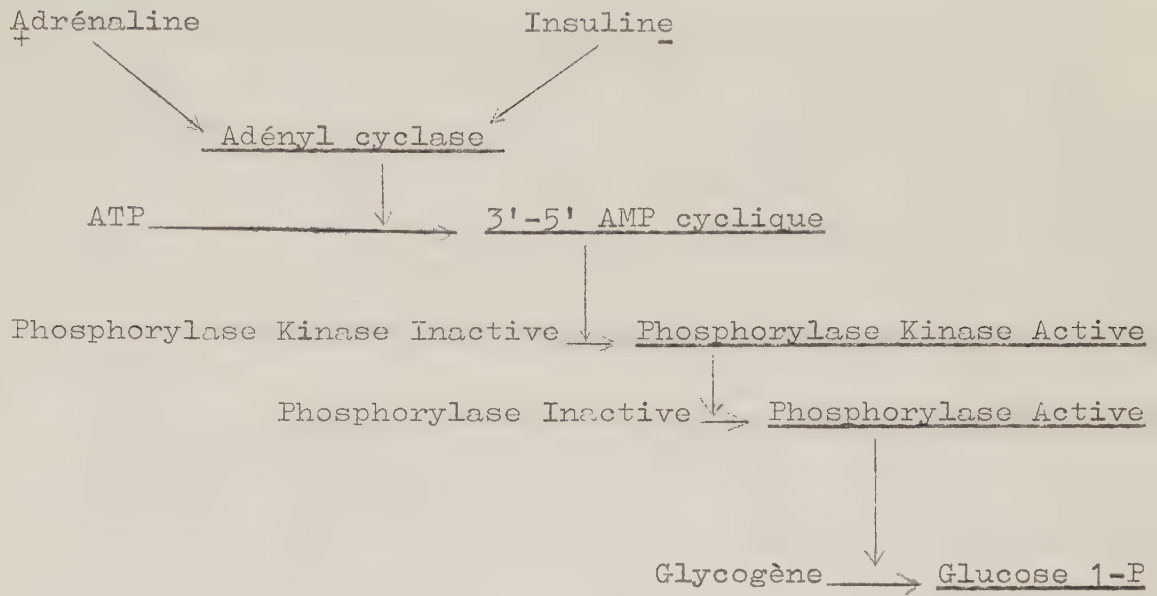


Fig n° 3 : Système de la Phosphorylase
(muscles foie)

l'hépatocyte, mais également au niveau du muscle et du tissu adipeux où elle joue dans le déclenchement de la lipolyse le même rôle déterminant que l'adényl cyclase hépatique dans la dégradation du glycogène.

Elle provoque une mobilisation des acides gras, bien connue in vitro, sous l'influence de nombreux stimuli physiologiques (stress, hypoglycémie, exercices musculaires, tabac, alcool) (ASSAN (6)). Cette action serait inhibée par les inhibiteurs des bêta récepteurs des catécholamines, l'acide nicotinique, la réserpine, la cocaïne, la prostaglandine.

* les autres actions hormonales sont moins bien précisées :

- l'hormone gonadotrope dont l'action mobilisatrice est nette in vivo, mais non retrouvée in vitro,
- l'hormone thyroïdienne agissant in vivo et in vitro :
 - + soit indirectement par accélération générale des métabolismes,
 - + soit par action permissive directe sur la lipolyse (POTHIER (70)),
- les glucocorticoïdes ont cette même action permissive in vivo et in vitro (HANOUNE (47)). L'adjonction d'agents bloquant les récepteurs bêta adrénérgiques abolit l'effet du cortisol. De plus, ils entraînent une néoglycogénèse à partir d'acides aminés et d'oxalo acétate, et les modifications de la tolérance aux glucides qu'ils induisent semblent en rapport avec cet effet,
- le glucagon favorise :
 - + la lipolyse par action sur l'adényl cyclase,
 - + la glycogénolyse tissulaire,
- les androgènes ont une action semblable à celle des corticoïdes,
- enfin, les "hormones de mobilisation des graisses" isolées par différents auteurs.

Toutes ces hormones agiraient par l'intermédiaire du système ATP 3'-5' AMP cyclique, adényl cyclase comme le montre le schéma inspiré des travaux de MAHLER (64) Fig n° 4.

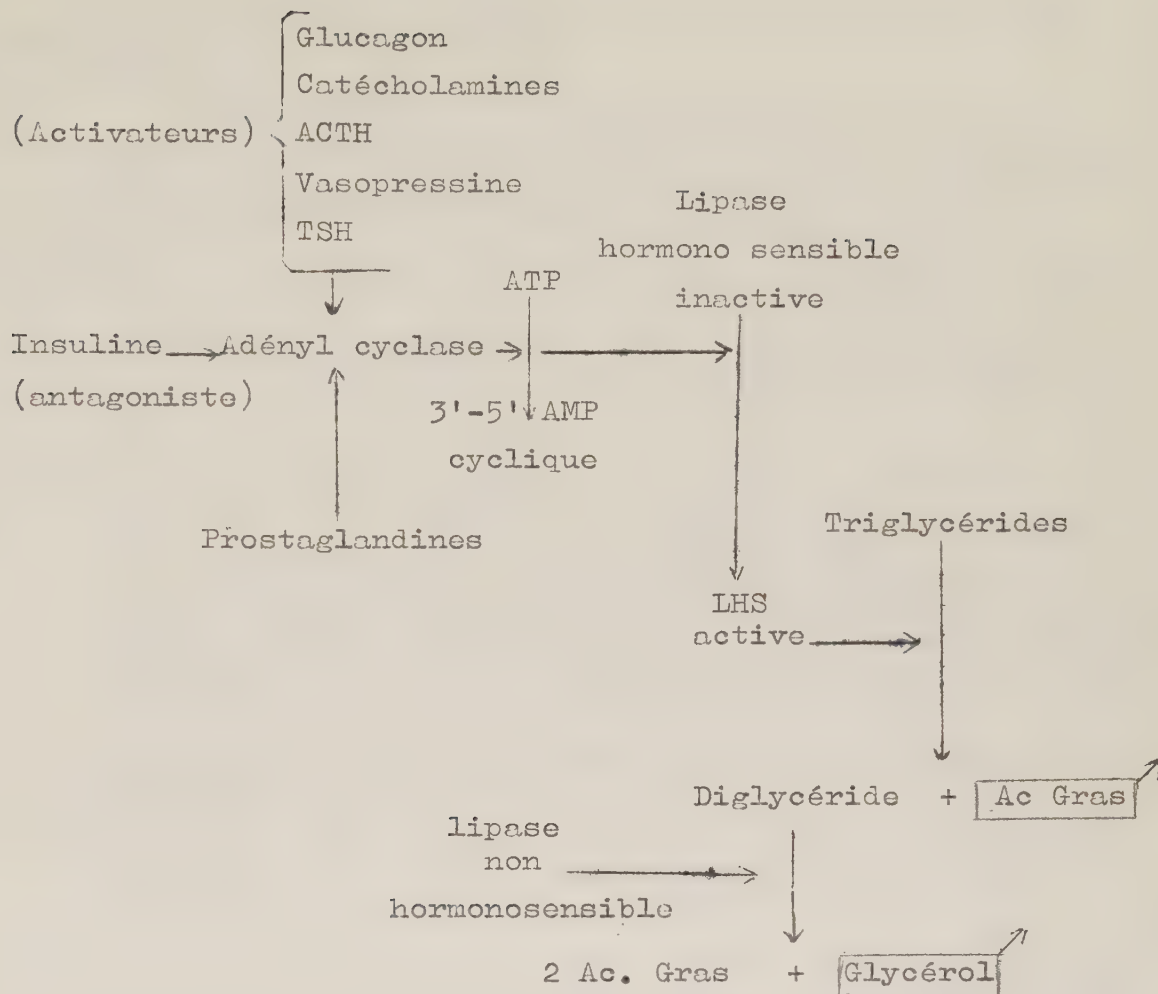


Fig n° 4 : Schéma de la lipolyse

(tissu adipeux)

B - L'INSULINE : HORMONE INHIBITRICE DE LA LIPOLYSE, STIMULATRICE DE LA LIPOGENESE.

Ses actions sont multiples (VOLFAN (89)) :

- 1° - Elle favorise la glycogénopexie tissulaire et hépatique diminue la néoglycogénèse (ASSAN (6)) et s'oppose à la glycogénolyse par le système de la phosphorylase.
- 2° - Elle augmente la phosphorylation du glucose et favorise la glycolyse en induisant surtout le passage par la voie aérobie des pentoses (FLATT (40) LANDAU(55)). Or c'est le NADPH (anciennement TPNH₂), produit essentiellement par cette voie, qui est indispensable à la synthèse des acides gras.
- 3° - Il a été démontré (LANDGON) que seule la chaîne B accélère la conversion du glucose en acides gras par le tissu adipeux. De plus cette chaîne se comporterait comme un inhibiteur de la glutathion réductase qui réduit le glutathion en présence de TPNH₂. Ainsi, inhibant cette réaction, son effet préservateur sur la consommation de TPNH₂ permettrait à celui-ci d'être utilisé pour la synthèse des acides gras. (BIZERTE (14)).
- 4° - L'accélération de la glycolyse aboutit à l'augmentation de production en glycérol et acétyl Co A, matériaux essentiels à la formation des acides gras et glycérides. Cette glycolyse dépend de la disponibilité en glucose de la cellule adipeuse, donc de sa pénétration dans celle-ci. L'insuline la facilite.
- 5° - L'insuline jouerait également un rôle dans l'élaboration de l'enzyme lipoprotéine lipase, clarifiant le plasma des glycérides et libérant les acides gras (BAGDADE (8)) qui pourront être réestérifiés dans le tissu adipeux.

Insuline et glucose jouent donc un rôle capital dans la diminution de la libération des acides gras par le tissu adipeux en favorisant leur estérification et la mise en réserve des substrats énergétiques qui suit la prise alimentaire. Cette corrélation Insuline, glucose et diminution des acides gras plasmatiques a fait l'objet de nombreux travaux chez les sujets normaux, et surtout diabétiques ou obèses (DEUIL (36)- JONES D.P. (50)).

III - REGULATION METABOLIQUE.

C'est RANDLE (71) qui le premier a insisté sur cet aspect capital par ses travaux sur la compétition entre glucides et lipides qui s'exerce au niveau des cellules de stockage et de la cellule énergétique.

L'essentiel de ses propositions peut être résumé ainsi :

- une augmentation de la glycémie empêche la libération des acides gras ;
- inversement l'augmentation des acides gras plasmatiques entraverait la sensibilité à l'insuline, donc l'entrée du glucose dans la cellule. L'ensemble de ces travaux a été confirmé par les études de PELKONEN (68), DAUCHY et ASSAN (26), SHIPP (80), et chez l'homme l'augmentation des acides gras plasmatiques a prédéterminé une diminution de la tolérance glucidique (courbe d'hyperglycémie de type diabétique, et hyperinsulinisme après charge en hydrates de carbone (FELBER et VANNOTI (39)). Cette théorie a été directement appliquée à l'interprétation pathogénique du diabète de l'âge mur. HALES et RANDLE (71) pensèrent que le primum movens de ce type de diabète pourrait être une lipolyse accrue entraînant une résistance à l'insuline et ultérieurement une hyperglycémie et un hyperinsulinisme. Cette hypothèse a pourtant subi de nombreuses critiques : (SWINGHEDAUW (83) ne décèle aucune corrélation chez le diabétique à jeûn entre la glycémie et le taux d'acides gras libres, et ROMANI (77) note la coexistence de lipacidémies basses et de glycémies élevées.

EN RESUME

Le métabolisme intermédiaire chez le sujet normal permet, grâce à un système de régulation extrêmement perfectionné, d'alimenter d'une manière constante les tissus en substrats énergétiques (essentiellement glucose et acides gras) et de stocker les matériaux en excès soit sous forme de glycogène soit sous forme de graisses neutres dans le tissu adipeux.

On conçoit qu'au cours du diabète sucré les troubles du métabolisme lipidique et les hyperlipémies soient particulièrement fréquents.

CHAPITRE II

I - DYSLIPEMIES : CLASSIFICATIONS.

II - PHYSIOPATHOLOGIE DES TROUBLES LIPIDIQUES AU COURS
DU DIABETE - DE L'OBESITE - DE L'ATHEROSCLEROSE.

I - DYSLIPEMIES : CLASSIFICATIONS.

Avant d'évoquer les différents troubles lipidiques et leurs mécanismes rencontrés au cours du diabète sucré, nous rappellerons les notions récentes concernant les classifications proposées pour les dyslipidémies familiales ou acquises et leurs rapports respectifs avec les troubles du métabolisme hydrocarboné.

Au cours de ces dernières années des tentatives de classifications des dyslipidémies ont été faites, basées sur de nouveaux procédés dans l'espoir de mieux comprendre l'origine et le mécanisme des troubles métaboliques responsables.

Trois types de classification sont utilisables actuellement pour étudier les hyperlipoprotéinémies familiales ou acquises.

1) - La classification de FREDRICKSON (tableau n° 2)

=====

Cette classification issue des travaux de FREDRICKSON et de son école (41) (42) est basée sur la séparation électrophorétique des lipoprotéines plasmatiques selon la technique de LEES et HATCH (58) complétée dans certains cas par ultra centrifugation préparatrice et analytique. Cette classification permet d'isoler cinq types d'hyperlipoprotéinémies, dont quatre sont des hyperlipémies (LOEPPER (59)). (Rappelons que conventionnellement on appelle hyperlipémie une "hyperglycérémie" et une augmentation des lipides totaux plasmatiques, une "hyperlipidémie").

a) L'hyperlipoprotéinémie de type I.

Cette forme est caractérisée par une hyperchylomiconémie relativement pure :

- Biologiquement : - sérum lactescent,
 - hypertriglycémie franche à jeûn,
 - hyperlipidémie totale pouvant dépasser 50 à 100 gr ⁰/100 (très largement supérieure au triple de la cholestérolémie totale),
 - une anomalie de la tolérance glucidique est rarement retrouvée bien que l'on puisse rapprocher ces perturbations de celles retrouvées lors des grands désordres acido-cétosiques des diabètes insulino-prives chez l'homme ou l'animal alloxanisé (BIERMAN -1966-(11)).
- L'analyse électrophorétique sur papier avec adjonction de sérum albumine humaine montre une bande qui ne migre pas. Elle représente les chylomicrons.
- Cliniquement : Il s'agit du syndrome peu fréquent décrit par BURGER et GRÜTZ en 1932 (17), ou lipémie familiale, apparaissant dans l'enfance et qui associe :
 - une hépatosplénomégalie,
 - une xanthomatose cutanée éruptive,
 - des crises douloureuses abdominales,
 - une rétinite lipémique.

La suppression des graisses alimentaires entraîne la régression de l'hyperlipémie.

b) L'Hyperlipoprotéinémie de type II.

Elle est caractérisée principalement par une hyperlipoprotéinémie de type bêta.

- Biologiquement :
 - sérum clair,
 - hyperlipidémie modérée avec,
 - hypercholestérolémie prédominante (la lipidémie totale est en règle inférieure au triple de la cholestérolémie totale).
 - triglycérides normaux ou peu augmentés
(le rapport $\frac{\text{cholestérol}}{\text{triglycérides}}$ est supérieur à 3)
- L'analyse électrophorétique montre une augmentation importante des bétalipoprotéines. Toutefois la présence simultanée de prébétalipoprotéines ne serait pas exceptionnelles et traduite sur l'électrophorétogramme par une "double bande" très nette de bêta et prébêta lipoprotéines.
- Cliniquement : L'affection est fréquente et répond aux classiques dénominations de "xanthomatose tendineuse hypercholestérolémique familiale" et "d'hypercholestérolémie essentielle familiale" sans xanthome". On note l'existence fréquente d'un xanthélasma, d'un gérontoxon et de xanthomes tendineux au cours de cette hyperlipidémie qui ne se voit en principe que chez l'adulte, la fréquence, la précocité et la sévérité des manifestations d'athérosclérose ont également été remarquées.

c) L'Hyperlipoprotéinémie de type III.

Elle est également caractérisée par une hyperlipoprotéinémie de type bêta.

- Biologiquement :
 - Sérum clair ou trouble,
 - Hyperlipidémie totale augmentée avec
 - hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie dont le rapport
 $\frac{\text{cholestérol}}{\text{triglycérides}} = 1$

- L'analyse électrophorétique montre une hyperbétalipoprotéïnémie et une hyperprébétalipoprotéïnémie réunies en une "large bande" (ou "Broad beta") qui distingue ce type de la variante du type III avec prébéta lipoprotéines augmentées.

- Cliniquement : Elle associe les signes déjà décrits dans le type II. Un trouble de la tolérance hydrocarbonée (hyperglycémie provoquée de type paradiabétique ou diabétique) serait retrouvé dans 90% des cas. Une athérosclérose sévère est également très souvent associée.

On a évoqué le rôle d'un régime surcalorique hyperlipidique et d'une surcharge hydrocarbonée dans l'induction de ce type d'hyperlipoprotéïnémie.

d) L'hyperlipoprotéïnémie de type IV.

Elle est essentiellement caractérisée par une surcharge en lipoprotéines de très basse densité ou "lipoprotéines très légères" à l'ultra centrifugation, supports des triglycérides essentiellement endogènes, ou "lipomicrons".

- Biologiquement :
 - sérum clair ou trouble,
 - hypertriglycéridémie modérée,
 - hyperlipidémie variable,
 - cholestérol normal ou peu augmenté.

- L'analyse électrophorétique montre un pic net et élevé en position prébéta sur papier en présence d'albumine.

- Cliniquement : le syndrome d'hyperlipémie est rare, les formes mineures, purement biologiques, sont les plus fréquentes. L'obésité et le diabète sont très fréquemment rencontrés dans ce type : un régime hypoglucidique normo calorique entraîne le plus souvent à lui seul une chute spectaculaire du taux des triglycérides, de même que dans certains cas l'arrêt des ingestions d'alcool.

e) L'hyperlipoprotéïnémie de type V.

Elle est rare et associe les anomalies rencontrées dans les types I et IV : augmentation des triglycérides d'origine exogène (chylomicrons) et des triglycérides d'origine endogène (lipomicrons). En fait, son individualité doit être formulée avec prudence, étant donné qu'elle peut représenter une forme évolutive du type I, dans lequel la suppression des graisses alimentaires associée à un régime riche en hydrates de carbone auraient pu induire une augmentation de la synthèse hépatique des triglycérides.

- Biologiquement :
 - le plasma est trouble ou lactescent,
 - lipides totaux, triglycérides et cholestérol sont augmentés dans des proportions variables,
 - l'activité lipolytique post héparine est à la limite de la normale.
- L'électrophorèse sur papier en présence d'albumine retrouve les chylomicrons qui n'ont pas migré et les préβ₂-lipoprotéines. Toutefois, la distinction sûre entre ces deux éléments requiert des analyses accessoires (ultracentrifugation dans une solution de polyvinylpyrrolidone, électrophorèse sur bloc d'amidon).
- Cliniquement :
 - le syndrome d'"hyperlipémie" du type I est retrouvé,
 - l'obésité est fréquente de même qu'un trouble du métabolisme hydrocarboné,
 - tous ces troubles seraient sensibles à la restriction calorique, à la réduction de l'apport hydrocarboné et des graisses.

f) Les hyperlipoprotéïnémies inclassées.

Inclassables seraient certaines hyperlipoprotéïnémies (LOEPPER -1970- (60)). Ceci a jeté un doute sur l'universalité de la classification de FREDRICKSON et a conduit à des critiques méthodologiques et à l'étude de nouvelles techniques.

TYPE	PLASMA	CHOLESTEROL	TRIGLYCERIDES	ELECTROPHORESE	DENSITE DES LIPOPROTEINES
I	lactescent	+	+++	Chylomicrons	très légères + <1.006
II	clair	+++	+	béta lipoprotéines +++	légères 1.006-1.063 ++
				prébéta lipoprotéines +	très légères <1.006 ±
				(2 bandes distinctes)	
III	clair ou trouble	+++	++	béta lipoprotéines +++	légères 1.006-1.063
				prébéta lipoprotéines +++	très légères <1.006 +
				(Broad béta)	
IV	clair ou trouble	+	+++	prébéta lipoprotéines +++	très légères <1.006 ++
V	trouble ou lactescent	+	++	Chylomicrons prébéta lipoprotéines	très légères <1.006 ++

Tableau n° 2 : Les Hyperlipoprotéinémies (selon FREDRICKSON).

2) - Classification selon des critères de formule lipidique.

=====

Chimique (DE GENNES (31) (32)).

=====

Certains auteurs sont restés fidèles à une classification plus ancienne, fondée sur des critères de formule lipidique chimique, critères qui sont essentiellement les proportions respectives de cholestérol et de triglycérides. Cette classification trouve néanmoins des équivalences électrophorétiques dans lesquelles il semble aisé de la convertir, et permettrait d'éviter les limitations "trop arbitraires" de la classification de FREDRICKSON dont les différents types présentent une certaine interconvertibilité. L'essentiel de cette classification se trouve résumé dans le tableau n° 3 (DE GENNES).

3) - La classification nutritionnelle.

=====

Elle a été déterminée par l'étude de la sensibilité nutritionnelle des hyperlipémies en utilisant des séquences diététiques variées. Malgré les difficultés méthodologiques de cette étude, on a pu distinguer trois grands types d'hyperlipémies :

- les hyperlipémies dépendantes des graisses ;
- les hyperlipémies dépendantes des hydrates de carbone ;
- les hyperlipémies dues à l'ingestion d'alcool ;

DEBRY (27) rapporte une étude intéressante des troubles glycorégulateurs en fonction de ces trois types d'hyperlipémies.

A - L'hyperlipémie exogène (correspondant au type I de FREDRICKSON) sensible aux graisses comprend en fait deux types :

- l'un familial héréditaire où l'on ne constate pas de trouble de la tolérance au glucose,
- l'autre acquis que l'on peut rencontrer au cours des poussées d'acido-cétose du diabète insulino-dépendant.

B - L'hyperlipémie induite par les hydrates de carbone.

Celle-ci regroupe en fait les types II et principalement III, IV et V de la classification de FREDRICKSON pour lesquelles GLUECK (46) trouve des anomalies de la tolérance hydrocarbonée respectivement chez 10%, 40% et 60% (pour IV et V) des sujets. L'étude de l'insulino sécrétion au cours d'épreuves de stimulation a révélé chez ces sujets un hyperinsulinisme relativement indépendant de la lipémie, puisque persistant malgré la correction de celle-ci par un régime hypoglucidique et normolipidique, évoquant une insulino-résistance périphérique.

Quoiqu'il en soit, la preuve que la mesure thérapeutique la plus appropriée pour agir sur ce type d'hyperlipémie est le régime hypoglucidique a été bien démontrée (ROUFFY -1968- (78)), notamment pour les types III et IV de FREDRICKSON où cette induction semble être pour la majorité des auteurs fréquemment mise en cause.

C - L'hyperlipémie sensible à l'alcool.

Elle a été étudiée par ARNOLD (5) en 1964. DEBRY (27) relate une observation personnelle dans laquelle il a pu constater l'induction de pré- β -lipoprotéines par ingestion d'alcool. Il a également noté une tolérance au glucose à la limite inférieure de la normale malgré une insulinoémie normale ce qui peut faire évoquer une insulino-résistance liée à l'excès de lipides circulants.

II - PHYSIOPATHOLOGIE DES TROUBLES LIPIDIQUES AU COURS DU DIABETE - DE L'OBESITE - DE L'ATHEROSCLEROSE.

Les possibilités de dosage de l'insuline plasmatique ont permis d'opposer le diabète insulino-prive ou insulino-dépendant (type II de DEROT) au diabète insulino indépendant (type I de DEROT) dans lequel l'obésité est fréquemment rencontrée, associée à un hyperinsulinisme sur lesquels nous reviendrons. Ces deux types de diabète ne sont pas toutefois formellement indépendants l'un de l'autre, car si le diabète du sujet jeune est généralement insulino-prive - donc insulino-dépendant -, un diabète type I peut devenir insulino dépendant à la longue par épuisement pancréatique.

A - TROUBLES LIPIDIQUES ET DIABETE INSULINODEPENDANT.

° Le défaut d'insuline entraîne des perturbations du métabolisme lipidique dont l'explication est donnée par les notions physiologiques des interrelations glucides-lipides :

- la dépression de la glycolyse, c'est-à-dire des deux principales voies (aérobie des pentoses et anaérobie du fructose) a pour conséquence la réduction de production de glycérphosphate, d'acétyl coenzyme A et de NADPH (ou de TPN H₂) nécessaires à la resynthèse des acides gras ;
- le défaut d'insuline entraîne également :
 - a) une levée de l'inhibition de la lipase intracellulaire d'où accélération de la lipolyse qui constitue un aspect de la dénutrition de ce type de diabète,
 - b) enfin l'entrave à la captation du glucose par les cellules des tissus musculaires et adipeux a pour conséquence une libération accrue d'acides gras hors des cellules de stockage (cycle glucose-acides gras de HALES-RANDLE).

° Ce syndrome d'hyperlipidémie trouve son expression fréquemment rencontrée au cours du coma acido-cétosique.

* Etude des acides gras circulants.

leur taux reflète l'activité du tissu adipeux peut renseigner, dans une certaine mesure, sur l'importance du déficit en insuline. Il est d'ailleurs admis que chez les diabétiques à jeûn il existe un taux d'acides gras libres plus élevé en moyenne que chez le sujet normal. (toutefois cette anomalie est retrouvée chez le diabétique obèse non insulino-dépendant coexistant à priori paradoxalement avec un taux élevé d'insuline circulante ce qui enlève toute valeur à ce simple dosage (WAREMBOURG & Coll (90)).

A côté de cette hyperlipacidémie, des anomalies de la cinétique des acides gras libres ont été décrites chez le diabétique au cours de diverses épreuves dynamiques :

- Hyperglycémie provoquée par voie intra veineuse (SWYNGHEDAUW & Coll (84)).
- Hyperglycémie provoquée par voie orale, test de la tolérance au tolbutamide intra veineux, test de tolérance à l'insuline (DEUIL & Coll (35) (36) - JONES & Coll (50)).

Chez le sujet normal, l'absorption ou l'injection de glucose provoque une baisse de la lipacidémie. Après charge orale une chute d'environ 50% de la valeur de départ est obtenue dans la première heure, le niveau minimum de la courbe est atteint avant la deuxième heure. Chez le diabétique insulino-dépendant on peut observer un ralentissement de la chute des acides gras libres voire parfois l'absence de variation traduisant la carence insulinaire (DEUIL (35)).

* Perturbation des lipoprotéines plasmatiques.

A - Les perturbations des lipoprotéines plasmatiques ont à la fois une portée plus pratique et plus complexe que les troubles touchant les acides gras libres.

D'importantes modifications des lipides plasmatiques ont en effet été observées lors de périodes prolongées de mauvais contrôles qui émaillent l'évolution d'un diabète insulino dépendant. Lorsque le déséquilibre est grave, comme

dans le coma acido-cétosique, la dyslipémie peut être importante associant :

- Biologiquement : - une lactescence du sérum,
 - une hyperlipidémie massive pouvant atteindre 100 gr ^o/oo, avec élévation importante des triglycérides, chylomicros et bêta lipoprotéines (CANIVET (19)).
- Cliniquement on peut observer une éruption xanthomateuse ou une rétinite lipémique.

Cette hyperlipidémie n'a en elle-même aucune valeur péjorative, et le pronostic du noma n'est pas fonction de son intensité.

Elle cède rapidement au traitement insulinique en quelques heures, voire en quelques jours. On voit les chiffres lipidiques revenir à leurs taux antérieurs, tandis que les manifestations cliniques disparaissent. Toutefois, si importante qu'elle soit parfois, cette hyperlipémie n'est pas absolument constante (JOSLIN (51)) la signale deux fois sur trois.

Certains auteurs, et notamment BAGDADE en 1967 (7) ont décrit cette hyperlipémie des diabétiques non contrôlée comme une hyperchylomicronémie ou une élévation des triglycérides exogènes contenus dans ces chylomicros (type I de FREDRICKSON) dont ils ont constaté (par électrophorèse et floculation sur colonne de polyvinyle pyrrolidone) la présence dans le sérum des patients atteints d'une insuffisance insulinique sévère sans que l'existence d'une cétose soit un élément déterminant. Un apport alimentaire en graisses dans les jours qui précèdent paraît indispensable à la création de ces fortes hyperlipémies (que l'on peut rapprocher de l'hyperlipémie essentielle de BURGER et GRUTZ (17) d'autant que l'on a pu déceler dans ces deux types de dyslipémies un déficit en "activité lipolytique

post-héparine" par déficience en lipoprotéines lipases).

Quoiqu'il en soit, cette hyperlipémie régresse complètement sous l'influence de l'insulinothérapie à doses suffisantes pour obtenir l'équilibration du diabète, et se détériore rapidement lors du sevrage insulinique (BAGDADE 1970 (8)).

Le diabète mal contrôlé en dehors des grandes poussées d'acido-cétose, représente une situation analogue, et l'élévation des lipides plasmatiques reflète l'insuffisance insulinique thérapeutique. De nombreux arguments sont donnés pour évoquer un déficit en lipoprotéine lipase (dont on sait que la synthèse est sous la dépendance de l'insuline), entraînant un trouble de l'épuration plasmatique des lipoprotéines riches en triglycérides.

La nature exogène de ces triglycérides plasmatiques lors des déséquilibres importants par carence insulinique est contestée par certains auteurs (DE GENNES (28)) qui ne voient dans cette hyperlipémie que le reflet d'une sécrétion exagérée de triglycérides plasmatiques à la faveur d'un accroissement intense de la lipolyse périphérique et l'afflux des acides gras libres vers le foie. Une étude récente, faite par CHANCE (22) sur 135 enfants diabétiques non traités, a relevé une anomalie lipidique dans 64% des cas. L'électrophorèse des lipoprotéines a mis en évidence, dans 77% des cas, une augmentation des pré-béta lipoprotéines (ou lipoprotéines très légères) dont on sait qu'elles servent principalement de support aux triglycérides endogènes synthétisés par le foie.

(FREDRICKSON (42) avait d'ailleurs établi comme type IV les troubles portant sur les hyperlipoprotéïnémies rencontrées au cours des diabètes maigres juvéniles). Chez trois enfants dont les anomalies étaient particulièrement nettes, la correction des troubles hydrocarbonés par l'insuline permit la disparition de l'anomalie lipidique.

Quoiqu'il en soit, ces troubles lipidiques rencontrés au cours du diabète insulino-prive semblent sous à dépendance de l'équilibration glycémique dont la correction entraîne la disparition des troubles lipémiques. Ceci rejoint d'ailleurs le fait que NEW -1963- (65) et SWYNGHEDAUW -1968- (83) ont retrouvé des taux normaux de lipides à jeûn chez les diabétiques traités normoglycémiques.

B - HYPERLIPIDEMIE ET DIABETES NON INSULINO DEPENDANTS.

° Ce type de diabète touche en général des sujets atteignant la quarantaine. C'est un diabète sans dénutrition ni tendance à la cétose, sauf en cas de complication ou de régime très déséquilibré. Il a en principe peu de tendance à évoluer.

L'étude de l'insulino-sécrétion montre qu'il existe, par rapport aux sujets normaux, un retard de sécrétion compensé ultérieurement (YALOW et BERSON -1960- (93)).

° Or ce qui caractérise également ce type de diabète, c'est l'association fréquente d'une obésité dans 80% à 90% des cas (JOSLIN (51)), tandis que des troubles de la glycorégulation de type para-diabétique ou diabétique apparaissent chez l'obèse dans 60% à 90% des cas. Ces faits montrent bien les liens unissant l'obésité à la maladie diabétique.

La compréhension des mécanismes physiopathologiques des diabètes de l'obèse ont été redevables au dosage de l'insuline dans le sang et à la cinétique de sa sécrétion sous divers stimuli :

- Déjà le test d'insuline-glucose d'HIMSWORTH avait montré la fréquence de l'insulino-insensibilité au cours de ce type de diabète, l'épreuve de charge en glucose mettant elle-même en évidence une courbe plate ou une réaction hyperglycémique prolongée suivie parfois d'une hypoglycémie secondaire.

- Les dosages d'insuline ont révélé :
 - que l'insulinémie de base des diabétiques obèses apparaît normale ou élevée par rapport aux sujets non diabétiques,
 - que ce chiffre d'insulinémie peut être accru par ingestion de glucose ou de tolbutamide, mais il existe un retard à la sécrétion d'insuline puis des chiffres d'insulinémie dépassant de beaucoup les taux obtenus chez le sujet normal (YALOW et BERSON (93)).

Cette hypersecrétion d'insuline suggère une inefficacité de celle-ci. Plusieurs théories ont été évoquées :

1) Il pourrait s'agir soit d'un défaut d'utilisation du glucose par modification tissulaire (GALTON (44)), soit d'un défaut de sensibilité du tissu adipeux à l'insuline. Ce trouble se situe à la base de la théorie du cycle "glucose-acides gras" de HALES RANDLE (71) où l'élévation de la lipacidémie secondaire à la prédominance de l'effet lipolytique entraîne une diminution de l'effet d'insuline sur la captation du glucose par les cellules musculaires et adipeuses, hyperglycémie et hyperinsulinisme réactionnel . Cependant, ceci est contesté par certains auteurs qui n'ont observé aucune corrélation entre la lipacidémie et la glycémie (SWYNGHEDAUW (83), ROMANI (77)).

2) L'Insuline se trouverait partiellement du moins, sous une forme anormale : ANTONIADES & Coll (3) font jouer un rôle à la forme sous laquelle l'insuline serait dans le sang :

- soit libre, active sur tous les sites habituels,
- soit liée (dans le foie) active seulement sur le tissu adipeux.

3) Il pourrait exister des facteurs "contra insuliniques" dans le sang

- non pas tant les facteurs de contre régulation (cortisol, hormone de croissance, glucagon) s'opposant à l'activité antilipolytique directe de l'insuline (RECONT (73)) ;

- que la synalbumine de VALLANCE - OWEN (86) assimilée à la chaîne B de l'insuline (après son clivage dans le foie), et liée à une protéine . Or cette chaîne B conserve son action lipogénétique sur le tissu adipeux alors qu'elle peut s'opposer à l'activité de la molécule entière sur le muscle.
- 4) Pour LAWRENCE, la limite de capacité de stockage des lipides serait atteinte chez certains obèses, entraînant une difficulté croissante de liposynthèse à partir des glucides, et une hyperglycémie apparaîtrait.
- 5) Pour d'autres VAGUE (85), "si l'obésité en général constitue une prédisposition au diabète, c'est surtout l'obésité androïde qui conditionne le plus grand nombre de diabètes de l'adulte". Elle serait liée à une hyperactivité de l'axe corticosurrénale.
- 6) Enfin, la suralimentation a été invoquée comme l'origine commune de ces deux anomalies du métabolisme.

La pathogénie de l'obésité et du diabète est loin d'être connue, mais il semble bien que l'obésité soit une étape entre la prédisposition génétique au diabète et la constitution de la maladie (VAGUE -1965- (85)).

Quatre stades ont ainsi été décrits :

- I : phase d'hyperinsulinisme relatif marqué par des accidents hypoglycémiques ;
- II : hypoinsulinisme relatif correspondant à l'état prédiabétique ;
- III : hypoinsulinisme relatif avec un diabète latent : l'activité insulinique devient insuffisante mais seulement par rapport à l'excès de poids, qui corrigé , permet la normalisation de la glycémie ;
- IV:hypoinsulinisme absolu : l'insulinothérapie devient indispensable.

° L'intensité des troubles lipidiques rencontrés au cours de ce type de diabète varie selon le moment et les conditions alimentaires.

Quant aux anomalies électrophorétiques, elles peuvent revêtir différents aspects allant du type IV franc aux anomalies les plus complexes de type V, III, voire II + IV. Cette hétérogénéité des troubles lipidiques se confirme par le fait qu'inversement, au cours des hyperlipémies type II, III, IV et V, on rencontre des anomalies du métabolisme des hydrates de carbone (type prédiabète ou diabète) avec une plus grande fréquence pour les types III et IV (GLUECK (46)).

La dépendance de ces hyperlipidémies serait (DE GENNES -1970- (28)) :

- en partie exogène relevant :

- ° surtout d'un apport excessif de glucides (spécialement saccharose, voire fructose dont le métabolisme hépatique et la conversion en glucose sont normaux chez le diabétique, et s'effectuent même plus facilement chez lui que chez le sujet normal, l'insuline n'étant pas indispensable à son métabolisme. D'autre part le fructose tendrait davantage à augmenter la glycéridémie que le glucose ou ses polymères (MAC DONALD (62)),
- ° simultanément ou isolément d'un excès en boissons alcoolisées,
- ° ou bien d'un apport calorique global augmenté indépendamment de la qualité chimique des nutriments. Dans une étude faite sur 70 obèses diabétiques, PATHE (67) rapporte que l'hypertriglycéridémie s'est toujours améliorée après restriction calorique, quelque soit son origine

- en partie endogène, peut être liée à l'hyperinsulinisme par une hyperproduction de triglycérides synthétisés dans le foie (FARQUHAR (38), REAVEN (72)). Toutefois, la variabilité des réponses insuliniques obtenues par certains auteurs au cours d'hyperlipémies de type III ou IV font penser que l'hyperinsulinisme n'est pas nécessairement à l'origine des hyperlipémies endogènes (DE GENNES -1970- (30)). D'autre part, les hyperinsulinismes par adénomes Langheransiens n'induisent généralement pas d'hyperlipémie.

C - TROUBLES DU METABOLISME LIPIDIQUE, ATHEROSCLEROSE et BIABETE.

* DE nombreux arguments anatomiques, épidémiologiques, cliniques et expérimentaux ont démontré le rôle de l'hyperlipidémie dans l'athérosclérose (BEAUMONT -1965- (9)). Celle-ci est caractérisée par des plaques d'athérome, constituées de dépôts lipidiques (cholestérol et autres formes de lipides) et d'épaississements fibreux secondaires à des modifications de la substance fondamentale, au niveau de l'intima et de la région sous intimale de la paroi artérielle.

La pathogénie de l'athérosclérose ne semble pas actuellement élucidée. Les premiers chercheurs pensaient que les lipides s'accumulaient de façon passive dans les parois artérielles. Actuellement certains auteurs tendent à démontrer que le système artériel doit être considéré comme un organe métaboliquement actif capable d'effectuer la synthèse "in situ" des différentes fractions lipidiques (cholestérol, acides gras, phospholipides, triglycérides) (STOUT (81)).

Quelque soit le mécanisme à l'origine de ce dépôt lipidique dans la paroi artérielle (filtration des lipoprotéines sanguines (JACOTOT (48), ou hypersynthèse in situ de lipides (STOUT (81)), il semble bien que le cholestérol ait perdu son rôle exclusif dans la génèse de l'athérome, et qu'actuellement une plus grande valeur soit donnée aux triglycérides et aux bêta lipoprotéines. Ainsi LOEPER (59) note une fréquence élevée de l'athérosclérose dans les types II, III, IV de la classification de FREDRICKSON (31% pour le type II, 22% pour le type III, 17% pour le type IV). D'autre part, il semblerait exister pour cet auteur une corrélation nette hyperbêta lipoprotéines-athérosclérose (dans 22% des cas l'athérosclérose coïncide avec une hyperbêta lipoprotéïnémie normo triglycéridémique).

Il semble toutefois que l'alimentation soit elle-même un **facteur générateur** du processus athéroscléreux non pas tant l'hyperphagie, que l'excès qualitatif en certains aliments tels lipides; acides gras saturés ou hydrates de carbone (LOEPER (59)). Le régime restrictif en hydrates de carbone empêche sans nul doute dans certains cas l'apparition de lésions vasculaires (ceci étant vérifié histologiquement) en réduisant l'hypertriglycéridémie lorsqu'elle est glucido-dépendante (CORNOG (24)).

Le saccharose et le fructose, augmentant davantage que le glucose les taux de glycérides, de cholestérol et de bétalipoprotéines chez le sujet normal, et ceci d'une façon plus importante en cas d'hyperlipémie préexistante, sont actuellement mis en cause par certains auteurs dans la physiopathologie de l'athérosclérose (MAC DONALD (62)).

* Les manifestations vasculaires dégénératives rencontrées au cours du diabète sont de deux types :

- une microangiopathie, spécifique du diabète dont deux localisations sont importantes ;
- la rétine en raison de la gravité fonctionnelle des lésions ;
- le rein responsable d' une insuffisance rénale.

Elle s'individualise au niveau des capillaires par un épaissement de la membrane basale et semble apparaître précocement aussi bien au cours du diabète juvénile que dès le début d'un diabète de l'âge mûr. Pour la plupart des auteurs, il n'y aurait aucune corrélation entre cette microangiopathie et les anomalies du métabolisme lipidique (ALBRINK (2), DARNAUD (25), REINHEIMER (74)). Pour d'autres (GLIGORE (45)) l'absence de corrélation n'existe que pour le diabète insulino dépendant. BLUMMENTHAL (15) semble vouloir apparenter la microangiopathie aux lésions vasculaires du type athéroscléreux (lesquelles seraient liées elles-mêmes à une atteinte des vasa vasorum), faisant

entrer du même coup l'athérosclérose dans le cadre de la micro-angiopathie.

- une macroangiopathie touchant principalement les artères coronaires, cérébrales et périphériques des membres. Cette macroangiopathie apparaît plus tardivement que la microangiopathie et s'intrique avec l'athérosclérose. Toutefois, le diabète semble apporter une note aggravante à ces lésions. D'après une statistique de LENEGRE et HIMBERT, le diabète et l'hypertension artérielle sont les deux facteurs principaux de coronarite, et un diabétique risque quatre fois plus de faire un accident coronarien qu'un sujet non diabétique.

- Un deuxième fait souligne le caractère particulièrement athérogène du diabète : l'athérosclérose survient chez le diabétique dix ans plus tôt que chez le sujet non diabétique et à âge égal est dix fois plus fréquente (CANIVET (20)).

D'autre part, alors que les hommes sont plus touchés que les femmes dans une population non diabétique (LUBETZKI (61)). le diabète égalise les risques dans les deux sexes. Certains rapportent même que les femmes diabétiques de moins de 60 ans ont plus souvent une hyperlipémie et des complications athéroscléreuses que les hommes du même âge (SEARCY (79)).

- Inversement, chez les athéroscléreux une forte proportion accuse un trouble de la glycorégulation soit patent, soit latent (JOUVE (52) OSTRANDER (66)).

Ainsi, athérosclérose et diabète paraissent liés, du moins chez le diabétique de plus de 30 ou 40 ans, et si certains auteurs invoquent la dyslipémie comme facteur indispensable à la survenue de l'athérosclérose (GLIGORE (45)), d'autres pensent que les troubles de la glycorégulation ou une consommation excessive d'hydrates de carbone seraient les facteurs les plus fréquemment rencontrés avant le tabac l'obésité ou même l'hypertension artérielle. Certains font jouer un rôle à l'hyperinsulinisme de certains diabètes au niveau même de la paroi artérielle (STOUT (81)). Enfin,

signalons qu'il a été noté qu'il y avait une corrélation entre précocité du diabète et précocité d'apparition des manifestations athéroscléreuses des gros vaisseaux avec une plus forte propension chez les sujets sous insulinothérapie (VERDONK (87)).

EN CONCLUSION

Si ces données permettent de penser que la physiopathologie des hyperlipémies au cours du diabète n'est pas univoque, certaines constatations peuvent être faites :

- La plupart des auteurs s'accordent à dire que l'amélioration endocrino-métabolique, tant l'hyperinsulinisme (RIGAS (76) et la tolérance hydrocarbonée que les anomalies lipidiques (PATHE (67)), suit généralement la réduction pondérale chez l'obèse diabétique.
- L'équilibration du diabète est un facteur important de contrôle du métabolisme lipidique, notamment chez les diabétiques insulino-dépendants.
- Enfin, si d'une part la classification électrophorétique paraît quelque peu insuffisante pour définir les mécanismes physiopathologiques des hyperlipémies rencontrées chez les diabétiques car le plus souvent il y a intrication de différents mécanismes (hyperlipémie induite par apport exogène et hyperproduction endogène de triglycérides), si d'autre part les barrières entre ses différents types semblent tout à fait artificielles (DE GENNES -1970- (30) - LOEPER (60)), elle doit néanmoins permettre rapidement une orientation vers une attitude thérapeutique visant à supprimer tous les facteurs pouvant induire une perturbation lipidique : suppression des graisses alimentaires dans les types I, II, III, V des hydrates de carbone et de l'alcool dans les types III, IV et V.

C H A P I T R E I I I

=====

- ETUDE STATISTIQUE DE L'INCIDENCE DES PERTURBATIONS
LIPIDIQUES AU COURS DU DIABETE SUCRE.
- DEDUCTIONS THERAPEUTIQUES ET DIETETIQUES.

ETUDE STATISTIQUE DE L'INCIDENCE DES PERTURBATIONS
LIPIDIQUES AU COURS DU DIABETE SUCRE.

Nous avons voulu étudier, à l'inverse de la plupart des travaux, les troubles du métabolisme lipidique au sein d'une population diabétique et les possibilités d'amélioration de ces troubles en fonction de la classification de FREDRICKSON et des diverses anomalies (obésité, déséquilibre du diabète, type d'alimentation) pouvant être à l'origine de cette perturbation.

I - MATERIEL D'ETUDE.

Nous avons recensé tous les diabétiques ayant eu, à l'occasion d'une hospitalisation dans le service de Monsieur le Professeur CANIVET - Chef de Service du Centre de Diabète - Nutrition - Endocrinologie de l'Hôpital SAINT-LOUIS -PARIS-, un bilan lipidique au cours de la période du 1er Janvier 1970 au 31 Juillet 1970. Les raisons ayant motivé cette hospitalisation furent diverses, mais la plupart des sujets ont été vus pour un déséquilibre de leur diabète.

Pour chaque diabétique nous avons reporté sur une fiche que nous avons conçue (voir type de fiche utilisé ci-après) divers renseignements cliniques recueillis au cours de l'hospitalisation et le bilan lipidique (n° 1) effectué à la même époque. Tous les diabétiques recensés (quelqu'ait été leur bilan lipidique - normal ou pathologique) ont ensuite été convoqués pour subir un second bilan lipidique avec glycémie à jeûn de contrôle. Ce bilan lipidique n° 2, effectué plusieurs mois après le bilan n° 1, avait pour but, d'une part de confirmer les résultats obtenus lors du premier bilan, d'autre part de refléter l'évolution spontanée du métabolisme lipidique, la majorité des patients n'ayant bénéficié d'aucune prescription thérapeutique ni diététique à visée hypolipémiante.

Les examens biologiques demandés pour cette étude ont été :

- une glycémie à jeûn
- un bilan lipidique fait également à jeûn comprenant le dosage
 - + des triglycérides
 - + du cholestérol
 - + test de BURSTEIN
 - + des lipides totaux
 - + d'un lipodogramme

Ces examens ont été effectués au Laboratoire Central de biochimie de l'Hôpital SAINT-LOUIS -PARIS- selon les techniques suivantes :

- glycémie : dosage à l'ortholuidine par "autoanalyser technicon" (valeurs normales de 0,80 g/l à 1,20 g/l)
- dosage des triglycérides : dosage par spectrophotomètre U.V du glycérol libéré par hydrolyse enzymatique (réaction de KREUTZ)
des triglycérides (valeurs normales : 0,50 g/l à 1,50 g/l)

N°

FICHE DIABETE/LIPIDE

NOM :

Age :

PRENOM :

Adresse :

DATE DU BILAN CLINIQUE

Age de découverte du diabète :

Durée du Diabète :

Poids :

Taille :

Antécédents : obésité : familiale

personnelle

antérieure à la découverte du diabète

Date de découverte de la dyslipémie

Traitements antérieurs pour la dyslipémie

Traitements antérieurs du diabète

Régime : bien suivi

mal suivi

Insuline : ordinaire

retard

Sulfamides

Biguanides

Gerontoxon

Xanthélasma

Xanthomes : tendineux

cutanés

Coronarite : absente

latente

patente

Artérite : absente

latente

patente

Protéinurie

Rétinopathie : exsudative

hémorragique

évolutive

non évolutive

Associations morbides : hypothyroïdie

pancréatopathie

alcoolisme

BILAN LIPIDIQUE I BILAN LIPIDIQUE II BILAN LIPIDIQUE III

Date :

Date :

Date :

Poids :

Poids :

Poids :

Glycémie à jeûn : Glycémie à jeûn :

Glycémie à jeûn :

Glycosurie des 24h: Glycosurie des 24h:

Glycosurie des 24h :

Cétonurie :

Cétonurie :

Cétonurie :

Traitement à visée hypolipémiante entre II et III

Bien suivi

Mal suivi

Conclusions

Modification des données cliniques

Modification des données biologiques

- le cholestérol a été dosé par la méthode colorimétrique de de PEARSON adaptée à "l'autoanalyser technicon" (valeurs normales $1,60g^o/oo$ à $2,40g^o/oo$)
- le test de BURSTEIN par floculation au sulfate de DEXTRAN tamponé et lecture au spectrophotomètre (valeurs normales 35 à 55 UVBY)
- les lipides totaux ont été dosés par lecture au spectrophotomètre après extraction par DIOXANE ETHANOL et précipitation par le phénol chlorure de sodium (valeurs normales $4g^o/oo$ à $7g^o/oo$)
- enfin, le lipidogramme a été fait par électrophorèse sur acétate de cellulose avec adjonction de tampon au véronal sodique. Cette méthode n'est pas celle utilisée par FREDRICKSON pour sa classification, mais il ne semble pas qu'elle en diffère fondamentalement ni que les résultats obtenus puissent être vraiment contestés, car les différentes fractions lipidiques, y compris les chylomicrons, ont pu parfaitement être mises en évidence.

Toutefois, nous devons faire quelques réserves quant à la classification des perturbations lipidiques que nous avons donnée, car il n'a pu être fait d'ultracentrifugation, "méthode accessoire" nécessaire dans certains cas pour la distinction entre divers types (par exemple certaines hyperlipoprotéïnémies mixtes type II + IV, et les types II (FREDRICKSON (42) - LOEPER (59)). Si pour cette raison nous n'avons pu donner un classement précis pour certaines perturbations lipidiques, dans la majorité des cas, nous avons pu classer les dyslipémies de nos diabétiques sans l'appoint de l'ultracentrifugation.

II - RESULTATS

Nous avons ainsi colligé 87 bilans lipidiques pratiqués au cours d'une période de six mois chez 87 diabétiques. Ces bilans se sont répartis de la façon suivante

- 24 bilans normaux, soit 28% du nombre des diabétiques.
- 63 bilans pathologiques, soit 72% du nombre total des diabétiques.

Il semble donc se dégager de cette première analyse que les diabétiques auraient une forte propension à présenter des troubles du métabolisme lipidique.

Mais les données de la littérature, en ce qui concerne la fréquence des troubles lipidiques au cours du diabète sucré sont contradictoires : La plupart des anciennes statistiques (BOULIN -1946- cité par DEROT (34)), NEW -1963- (65), VERDONK -1964- (88) relatent une fréquence assez voisine de la notre.

CHANCE (22) rapporte également une fréquence importante des altérations lipidiques observées chez 135 enfants diabétiques avant tout traitement : 64% ont une augmentation des lipides totaux, 43% une hypercholestérolémie, et 77% des anomalies électrophorétiques. Dans une clientèle de diabétiques essentiellement composée d'adultes traités en ambulatoire, BERGQUIST (10) note une cholestérolémie supérieure à 3 gr chez 19% des sujets, et un taux de triglycérides supérieur à 1,50 gr chez 46% des sujets. (Dans notre étude nous avons considéré comme pathologiques les valeurs de cholestérol supérieures à 2,40 gr, et de triglycérides supérieures à 1,50 gr).

D'autres auteurs considèrent que ces anomalies restent assez limitées, n'excédant pas 20% des cas avant 40 ans, et 35% des cas après 40 ans (DE GENNES -1970- (28)).

Enfin, pour d'autres, (SWYNGHEDAUW (83)) il n'existe pas de différence entre les taux moyens de cholestérol et de triglycérides chez les diabétiques et les non diabétiques.

A - ETUDE DES BILANS PATHOLOGIQUES : FREQUENCE DES
DIFFERENTS TYPES D'ANOMALIES LIPIDIQUES CHEZ LE BIABETIQUE.

Les 63 bilans pathologiques ont été, dans la mesure du possible, classés selon les critères de la classification de FREDRICKSON. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau ci-dessous : (Tableau n° 4)

TYPE DE DYSLIPEMIE	NOMBRE DE CAS	%
I	0	0%
II	13	20,5%
III	24	38%
IV	22	35%
V	1	1,5%
Inclassés	3	5%
Totaux	63	100%

Tableau n° 4

Les anomalies lipidiques les plus fréquentes chez le diabétique sont donc, dans la population que nous avons recensée de type III et IV. Il ressort également que le type II se rencontre selon une fréquence non négligeable (20%).

Dans le type II nous n'avons noté des signes cliniques de dyslipémie (xanthélasma, gérontoxon) que chez deux personnes (soit dans une proportion de 15% du nombre des

bilans classés en type II). Nous n'avons jamais noté de xanthomes tendineux.

Cette fréquence du type II chez le diabétique est-elle significative, et peut-elle dans ce cas étayer la théorie de certains auteurs qui considèrent que l'opposition faite classiquement entre les hyperglycéridémies endogènes et mixtes (type IV et III) et l'hypercholestérolémie essentielle (type II) est trop radicale, qu'il pourrait y avoir un certain nombre de cas d'hyperlipémies mixtes prenant occasionnellement le masque d'hypercholestérolémie essentielle, et que les hyperbétalipoprotéïnémies ne seraient peut-être pas aussi différentes des hyperlipémies endogènes, comme on l'avait longtemps cru (DE GENNES (30)).

B - INFLUENCE DE CERTAINS PARAMETRES SUR LES PERTUR-
BATIONS LIPIDIQUES RENCONTREES CHEZ LE DIABETIQUE.

Nous avons étudié la possibilité de corrélation entre certains paramètres et les anomalies lipidiques constatées au cours du diabète (voir tableau n° 5).

1° - L'AGE

L'âge de nos diabétiques s'étale entre 25 ans et 90 ans, pour les deux groupes (groupe avec bilan lipidique normal, et groupe ayant un bilan lipidique perturbé) nous avons effectué un classement en deux tranches d'âge (moins de 40 ans - et plus de 40 ans). La grande majorité des diabétiques recensés ont plus de 40 ans (80 à 90% dans les deux groupes). Dans chaque tranche d'âge nous retrouvons grossièrement les mêmes proportions de bilans lipidiques perturbés et de bilans lipidiques normaux.

2° - LE SEXE

Nous pouvons noter une plus grande fréquence de femmes diabétiques (60% en moyenne) que d'hommes diabétiques (40% environ). Les diabétiques de sexe féminin

		:BILANS LIPIDIQUES :NORMAUX		"BILANS LIPIDIQUES "PERTURBES	
AGE	- 40 ans	: 4	: 16%	" 9	: 13%
	+ 40 ans	: 20	: 84%	" 54	: 87%
SEXE	Masc	: 10	: 41%	" 23	: 36%
	Fem	: 14	: 59%	" 40	: 64%
ANCIEN. DU DIABETE	- 10 ans	: 16	: 67%	" 45	: 71%
	+ 10 ans	: 8	: 33%	" 18	: 29%
INSULINO DEPENDANCE (TYPE II)		: 13	: 54%	" 16%	: 25%
NON INSULINO DEPENDANCE (TYPE I)		: 11	: 46%	" 47	: 75%
EQUILIBRES		: 17	: 71%	" 32	: 51%
NON EQUILIBRES		: 7	: 29%	" 31	: 49%
OBESITE	présente	: 3	: 12%	" 37	: 59%
	antérieure	: 9	: 38%	" 11	: 18%
MACROANGIOPATHIE		: 9	: 37%	" 31	: 49%
MICROANGIOPATHIE		: 8	: 33%	" 27	: 42%
NOMBRE TOTAL DE CAS		: 24	: 100%	" 63	: 100%

TABLEAU N° 5

sembleraient avoir davantage de propension à présenter des perturbations lipidiques que les diabétiques de sexe masculin. Toutefois, cette différence (bien qu'elle soit signalée par certains auteurs (SEARCY (79))) ne semble pas assez nette pour être interprétée sans aucune réserve.

3° - L'ANCIENNETE DE DIABETE (ou durée du diabète)

Elle ne semble pas non plus présenter de rapport franc avec les chiffres lipidiques, et ceci concorde avec le travail de NEW & Coll (65). nous avons en effet distingué 2 tranches d'ancienneté :

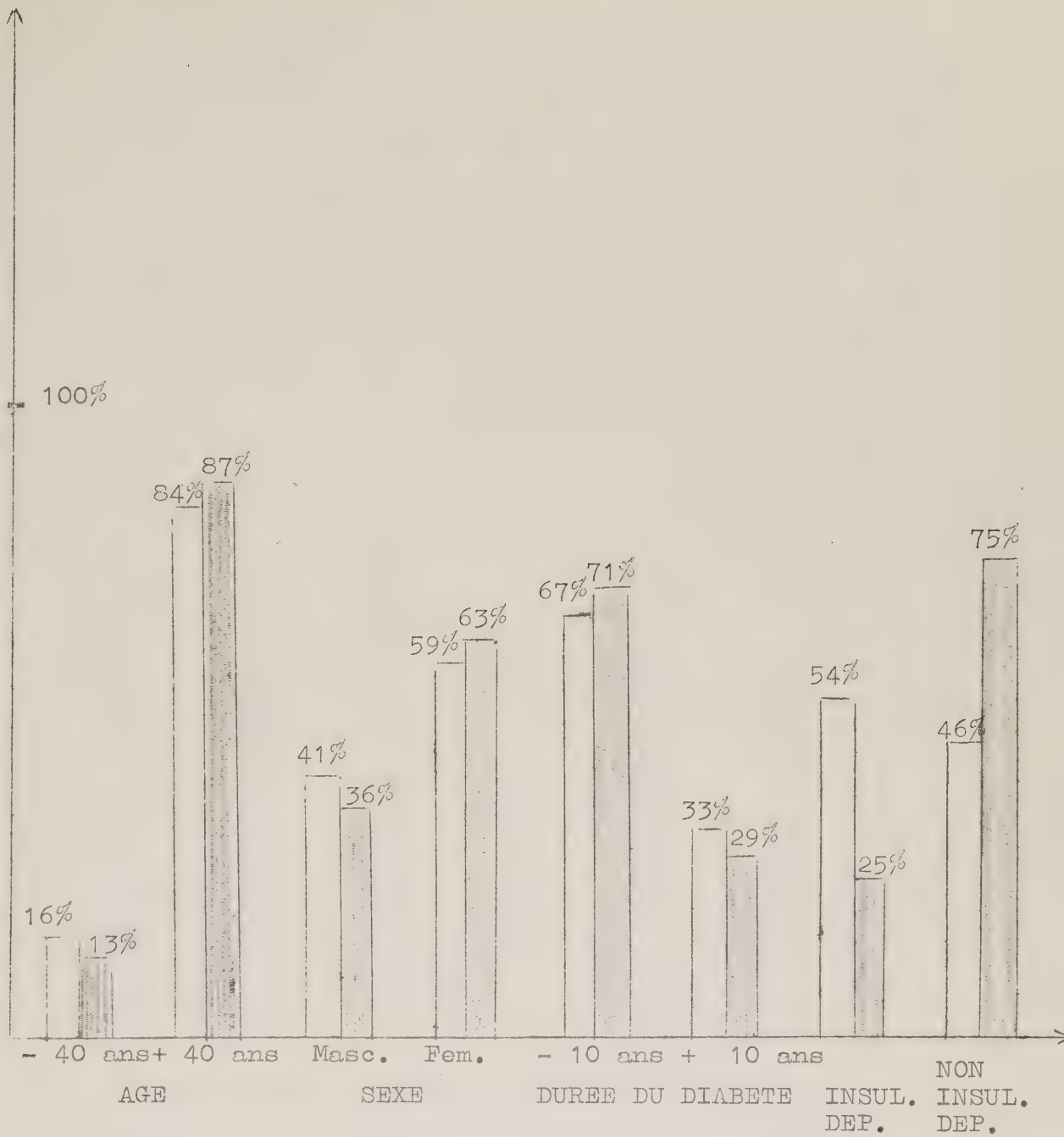
* moins de 10 ans,

* plus de 10 ans.

Il ne semble pas qu'il y ait de différence catégoriquement significative dans chaque tranche d'ancienneté entre les pourcentages de bilans normaux et de bilans pathologiques.

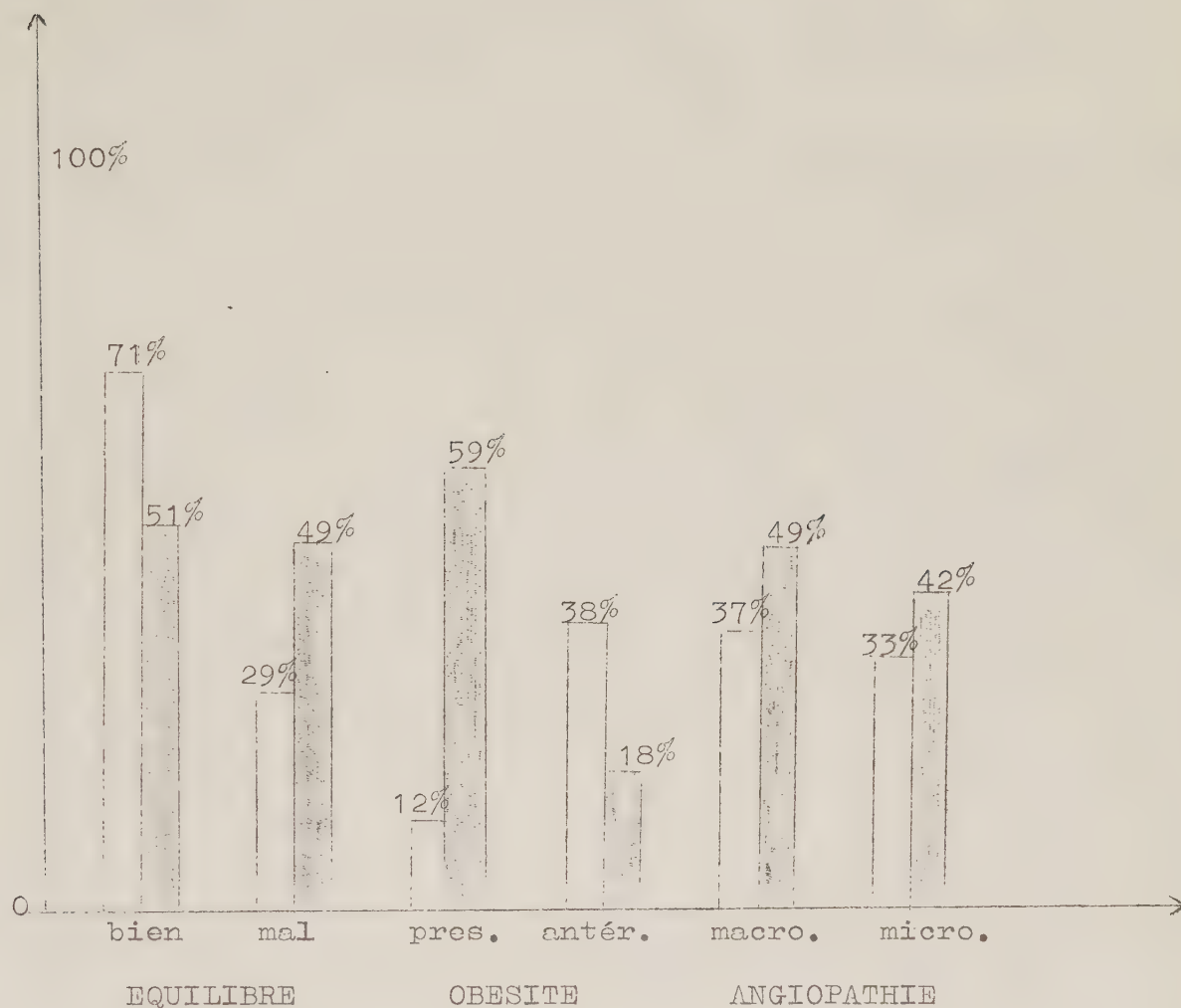
4° - LE TYPE DE DIABETE

Si nous comparons les pourcentages respectifs de bilans lipidiques normaux et pathologiques, d'une part chez les diabétiques traités par insulinothérapie (donc insulino-dépendants), d'autre part chez les diabétiques mis à un simple régime antidiabétique ou traités par médication orale (donc non insulino-dépendants), nous remarquons qu'il y a davantage de diabétiques traités par médication orale (58 cas contre 29 soit dans une proportion de 67%), que de diabétiques traités par insuline dans notre population dont la très grande majorité est âgée de plus de 40 ans. Les diabétiques insulino-dépendants présentent proportionnellement moins de bilans lipidiques perturbés, bien que seulement 29% d'entre eux aient un diabète dont l'équilibration soit satisfaisante, tandis qu'inversement les diabétiques non insulino-dépendants et les pré diabétiques ont beaucoup plus fréquemment que les autres des anomalies lipidiques. Ceci semble en contradiction avec les constatations faites par certains auteurs (VERDONK (87)). En fait nous pensons qu'il y a intrication de certains paramètres. En effet, les diabétiques insulino-dépendants ne sont en général pas des obèses contrairement aux diabétiques sulfamido-sensibles et aux sujets présentant des tendances prédiabétiques. Or nous verrons quel rôle joue, d'un point de vue statistique, l'obésité vis-à-vis des perturbations lipidiques.



☐ % de diabétiques ayant un bilan lipidique normal.
☒ % de diabétiques ayant un bilan lipidique perturbé.

Fig n° 6 : REPRESENTATION GRAPHIQUE DE L'INFLUENCE DE
DIVERS PARAMETRES SUR LES PERTURBATIONS
LIPIDIQUES AU COURS DU DIABETE SUCRE.



 % de diabétiques ayant un bilan lipidique pathologique.
 % de diabétiques ayant un bilan lipidique normal.

Fig n° 6 bis : Représentation graphique de
l'influence de divers paramètres
sur les perturbations lipidiques
au cours du diabète sucré.

5° - L'EQUILIBRE DU DIABETE

Nous avons pris comme critère d'une équilibration satisfaisante du diabète un chiffre de glycémie à jeûn au plus égal à 1,50 gr⁰/oo et un chiffre de glycosurie des 24 heures inférieur ou égal à 10 gr/24 h.

Dans ces conditions, 51% des diabétiques présentant une dyslipémie ont un diabète correctement équilibré, et 49% ont un diabète mal équilibré. La répartition semble donc homogène. Si nous considérons le groupe des diabétiques n'ayant aucune perturbation lipidique, la grande majorité (près de 70%) a un diabète dont l'équilibration est satisfaisante. 49 diabétiques au total ont un diabète correctement équilibré : 17 d'entre eux n'ont aucune anomalie lipidique (soit 35%), et 32 présentent une perturbation lipidique (soit 65%). Or si nous prenons l'ensemble des diabétiques présentant un déséquilibre net de leur diabète (38 cas) nous constatons que l'ecart se creuse avec 7 cas ayant un bilan lipidique normal (soit 18%) et 31 cas présentant une perturbation lipidique (soit 82%). Nous pensons être en droit de conclure que, si le déséquilibre du diabète est certainement un facteur favorisant l'apparition de perturbations lipidiques chez le diabétique, celui-ci n'est toutefois pas nécessaire à leur apparition, puisqu'un certain nombre, non négligeable, de diabétiques présentent des anomalies du métabolisme lipidique bien qu'ils aient un diabète équilibré d'une manière satisfaisante.

6° - L'OBESITE

Nous avons classé les diabétiques selon leur poids à la date du premier bilan lipidique - en obèses (dont le poids était supérieur ou égal à 10% du poids idéal) et non obèses. Nous avons ainsi relevé 40 obèses (près de 50% des diabétiques) : 3 seulement n'avaient aucune anomalie lipidique (soit 12% des diabétiques de ce groupe et 7% du nombre total d'obèses), alors que 37 diabétiques obèses présen-

taient une perturbation de leur bilan lipidique (soit 59% des diabétiques de ce groupe, et 93% du nombre total d'obèses diabétiques. L'écart entre le nombre de bilans lipidiques perturbés et le nombre de bilans lipidiques normaux au sein du groupe de diabétiques obèses semble donc nettement significatif : l'obésité prédispose aux perturbations lipidiques.

Si nous considérons, d'autre part les diabétiques non obèses mais ayant été obèses les années précédentes, 11 d'entre eux ont une anomalie lipidique et 9 en sont indemnes. Proportionnellement au nombre de diabétiques de chaque groupe, l'absence d'obésité, voire même la réduction pondérale en cas d'obésité antérieure, semblent inverser les pourcentages et normaliser les perturbations lipidiques.

7° LES COMPLICATIONS VASCULAIRES

Tant pour les diabétiques ayant des manifestations latentes ou patentes de macroangiopathie, que pour ceux atteints de rétinopathie ou de néphropathie, il semble que leur nombre soit légèrement plus élevé lorsqu'il existe une perturbation lipidique (cette différence paraît d'ailleurs un peu plus importante pour les diabétiques atteints de lésions vasculaires du type macroangiopathie). Toutefois ces écarts ne semblent pas assez significatifs. En outre il semble que les proportions de diabétiques ayant un bilan lipidique normal et pathologique soient sensiblement égales au sein des lots de diabétiques atteints de macroangiopathie et de microangiopathie.

C - INFLUENCE DE DIVERS PARAMETRES AU SEIN DE CHAQUE TYPE D'HYPERLIPOPROTEINEMIE.

Les pourcentages de diabétiques atteints de perturbations lipidiques de type II, III, IV et V ont été établis en fonction de leur âge, du sexe, du type de traitement suivi (insulinothérapie, ou médication orale), de la présence d'une

obésité, de l'équilibre et du déséquilibre de leur diabète et rassemblés dans le tableau n° 6.

1° - LE SEXE se répartit assez régulièrement dans chaque type d'hyperlipoprotéïnémie, qu'il soit masculin ou féminin.

2° L'AGE

Il y a une très forte proportion de diabétiques âgés de plus de 40 ans parmi ceux qui présentent des troubles lipidiques de type III et IV, tandis que peu ont un âge inférieur à 40 ans. Cette différence est moins accusée dans le type II.

3° TYPE DE TRAITEMENT (ou type de diabète)

Dans chaque type de dyslipémie nous pouvons noter une plus grande fréquence de diabétiques non insulino-dépendants comparativement à la population de diabétiques ayant un bilan lipidique normal. Il semble qu'on puisse noter par ailleurs une relative plus grande fréquence de diabètes traités par médication orale ou simple régime dans le cadre des hyperlipoprotéïnémies de type III et IV par rapport au type II.

4° - L'EQUILIBRE DU DIABETE

Dans chaque type de dyslipémie le pourcentage de diabétiques non équilibrés est supérieur au nombre de diabétiques dont le diabète est également incorrectement équilibré, mais dont le bilan lipidique est normal (soit 29%). (*)

5° - L'OBESITE dont nous avons vu le rôle, sur un plan général, et la corrélation probable avec la présence d'une dyslipémie chez le diabétique, est présente avec une grande fréquence dans les types III et surtout IV.

6° - L'EXISTENCE DE COMPLICATIONS VASCULAIRES DEGENERATIVES semble dissociée : en effet, si dans tous les cas la proportion de diabétiques ayant des anomalies lipidiques est

* C'est dans le type IV qu'il semble y avoir la plus grande proportion de diabètes insuffisamment équilibrés

TYPES DE DYSLIPEMIES	II	III	IV	V
NOMBRE DE CAS	13	24	22	1
AGE				
- 40 ans	4, 31%	2, 8%	3, 13%	0
+ 40 ans	9, 69%	22, 92%	19, 87%	1
SEXE				
Masc.	5, 38,5%	8, 33%	9, 41%	0
Fem.	8, 61,5%	16, 66%	13, 59%	1
DIABETE				
insulino-dépendant	6, 46%	2, 8%	6, 27%	0
non insulino-dépendant	7, 54%	22, 92%	16, 73%	1
EQUILIBRE				
bien	7, 54%	16, 66%	7, 32%	1
mal	6, 46%	8, 34%	15, 68%	0
OBESITE				
présente	3, 23%	15, 62%	16, 73%	1
antérieure	5, 38%	3, 13%	3, 13%	0
ANGIOPATHIE				
macro	5, 38%	13, 57%	11, 50%	1
micro	6, 46%	8, 34%	11, 50%	0

TABLEAU N° 6

supérieure à la proportion de diabétiques n'ayant pas d'anomalie lipidique, quelque soit le type d'anomalie lipidique, il semble par contre que la dyslipémie (notamment les types III et IV) soit en corrélation avec l'existence d'une macroangiopathie, tandis qu'aucune corrélation apparente ne peut être notée entre les types de dyslipémie et l'existence d'une microangiopathie.

EN RESUME

L'étude que nous avons faite sur un nombre de diabétiques (restreint, certes, mais suffisant pensons-nous pour donner quand même une idée de certaines relations plus ou moins étroites pouvant unir les perturbations du métabolisme lipidique et le diabète) semble aller dans le sens des constatations signalées avant nous par certains auteurs.

* Les troubles du métabolisme lipidique paraissent plus fréquents :

1° Chez le diabétique obèse, car l'excès de poids est beaucoup plus fréquent chez les diabétiques présentant une dyslipémie (notamment une hyperlipoprotéïnémie de type III ou IV) que chez le diabétique indemne de toute perturbation.

2° Chez le diabétique non insulino-dépendant : Toutefois, nous remarquons que c'est ce type de sujet qui est le plus enclin à présenter un diabète associé à un excès de poids.

3° Lorsque le diabète n'est pas équilibré d'une manière satisfaisante et ceci est noté avec une particulière fréquence dans le groupe de dyslipémie de type IV, groupe de diabétiques également fortement enclins à un excès pondéral.

* En conséquence.

Nous avons essayé d'adopter une thérapeutique à visée hypolipémiante et une diététique adaptées au mieux à chaque type de dyslipémie rencontré.

a) Nous avons tenté tout d'abord d'éliminer dans la mesure du possible les facteurs pouvant induire une perturbation lipidique tels comme nous venons de le voir :

- l'obésité, par une restriction calorique globale à 1200 - 1500 calories par 24 heures selon les cas, chez tous les sujets présentant un excès de poids.
- déséquilibre du diabète par :

* la restriction des hydrates de carbone à 120 - 150 gr par jour chaque fois que cela était possible (diabète non insulino-dépendant, prédiabète, obésité avec ou sans diabète patent).

b) Les prescriptions thérapeutiques et diététiques ont été, dans la mesure du possible, adaptées au mieux à chaque type de dyslipémie, c'est-à-dire :

- TYPE I : Régime hypolipidique.
- TYPE II : Thérapeutique à visée hypolipémiante (clofibrate) et suppression des graisses animales.
- TYPE III : Restriction calorique, lipidique et hydrocarbonée.
- TYPE IV : Restriction hydrocarbonée et de l'alcool.
- TYPE V : Restriction calorique globale, lipidique et hydrocarbonée.

Ces prescriptions furent théoriquement suivies pendant trois mois.

D - TROIS MOIS PLUS TARD

Tous les diabétiques, tant ceux qui présentaient une anomalie lipidique et qui étaient censés avoir suivi notre prescription à visée hypolipémiante, que les diabétiques indemnes de toute anomalie lipidique et non soumis à une diététique particulière ont été reconvoqués pour subir un nouveau bilan lipidique avec glycémie à jeûn et contrôle diététique.

Toutefois, nous nous sommes heurtés à certaines difficultés : départ définitif outre-mer de certains malades; grand-âge de personnes dont le domicile était de plus très éloigné ; sévérité de certaines complications du diabète de quelques sujets (rétinopathie évolutive, encéphalopathie); décès de quelques autres entre temps; enfin manque de compréhension ou de coopération de la plupart qui ne donnèrent aucune suite à des convocations itératives.

Pour ces raisons, nous n'avons pu suivre l'évolution des bilans lipidiques que chez 40 diabétiques.

I - Un certain nombre de bilans, normaux au départ, sont devenus pathologiques.

Onze diabétiques primitivement indemnes d'anomalie lipidique ont été revus trois mois plus tard : huit d'entre eux ont conservé leur bilan normal, les trois autres ont présenté une perturbation du métabolisme lipidique caractérisée par une hyperlipémie de type II chez l'un d'entre eux, et une hyperlipémie de type IV chez les deux derniers. Quels éléments sont à l'origine de ces perturbations lipidiques ?

- Deux sujets (type II et type IV) ont pris du poids entre les deux bilans. Aucune explication ne peut être donnée en ce qui concerne le troisième.

L'équilibre du diabète n'a subi aucune perturbation notoire dans les trois cas.

- Ultérieurement, nous avons contrôlé ces trois sujets après les avoir soumis à une prescription diététique à visée hypolipémiante : La normalisation des types IV a été obtenue rapidement dans les deux cas par simple réduction des apports hydrocarbonés. Aucune modification n'a été obtenue pour le type II, mais le traitement médicamenteux hypolipémiant n'avait pas été observé dans ce cas.

II - Effet des prescriptions hypolipémiantes sur les perturbations lipidiques.

Vingt neuf diabétiques ayant au départ une anomalie lipidique ont pu être revus après prescription diététique et thérapeutique à visée hypolipémiante.

1) Chez six diabétiques atteints d'hyperlipémie de type II nous avons constaté :

- + une subnormalisation ou une normalisation complète dans quatre cas (soit $2/3$ des cas)

- les conseils diététiques et les prescriptions médicamenteuses ont été observés dans tous les cas ;
- une perte de poids n'a été constatée que chez deux sujets ;
- l'équilibre diabétique n'a joué aucun rôle puisqu'il n'existait aucune perturbation au départ ;
- nous avons constaté une normalisation du bilan lipidique chez un diabétique déjà soumis à un traitement médicamenteux hypolipémiant en complétant celui-ci par une modification des graisses alimentaires avec suppression des graisses animales.

+ une absence d'amélioration dans deux cas (1/3 des cas. Or un des patients n'avait pu observer la prescription médicamenteuse qu'ils toléraient mal. Aucune raison apparente n'a pu expliquer l'échec dans l'autre cas. (Pas de prise de poids, pas de déséquilibre du diabète, prescriptions médicamenteuses et diététiques bien suivies semble-t-il)

2) Chez onze diabétiques atteints d'hyperlipémie de type III nous avons pu noter :

- + une régression importante ou une normalisation complète des troubles lipidiques dans six cas :
 - cinq diabétiques ont accusé une perte de poids sensible sous l'effet des conseils diététiques bien suivis dans tous les cas.
- + aucune amélioration chez cinq sujets. Or trois malades ont été classés comme étant "inéducatibles" du point de vue diététique, ne comprenant absolument pas la nécessité de suivre un régime. Dans les deux cas, nous n'avons trouvé aucune raison apparente pour expliquer l'absence d'amélioration du bilan lipidique (pas d'augmentation de poids, pas de modification de l'équilibre diabétique, diététique suivie d'une façon correcte).

3) Chez douze diabétiques atteints de dyslipémie de type IV, les résultats des prescriptions à visée hypolipémiante ont été les suivants :

+ amélioration ou normalisation complète : huit cas (soit $2/3$ des cas).

Les prescriptions ont, dans ce cas également, été suivies correctement par l'ensemble des sujets.

+ absence de modification du bilan lipidique : quatre cas ($1/3$ des cas). Or, trois diabétiques n'ont là encore, pas du tout suivi les conseils diététiques, ou se sont laissés aller à de fréquents écarts de régime. Aucune raison apparente à cet échec n'a pu être relevée dans le dernier cas.

AU TOTAL

Nous avons prescrit une thérapeutique ou une diététique hypolipémiante à 29 diabétiques ayant un bilan lipidique perturbé.

Trois mois plus tard nous avons observé une disparition totale ou quasi totale de l'anomalie lipidique chez 18 patients (soit 62% des cas). Aucune amélioration n'a été constatée chez les 11 diabétiques restants, mais cet échec peut être imputé à l'inobservation flagrante des prescriptions diététiques pour sept d'entre eux (soit 24% du nombre total des diabétiques).

Dans quatre cas (soit 14%) nous n'avons remarqué ni prise de poids pouvant refléter une indiscipline diététique, ni perturbation de l'équilibre diabétique. Ces patients ont-ils malgré tout fait des écarts de régime? Faut-il incriminer une certaine inadaptation diététique et thérapeutique ?

C O N C L U S I O N
=====

- Dans la première partie de cet ouvrage nous avons rappelé l'importance des interrelations unissant physiologiquement le métabolisme lipidique et le métabolisme glucidique. Cette interférence au niveau du métabolisme intermédiaire a pour corrolaire l'existence fréquente de perturbations du métabolisme lipidique au cours du diabète sucré, perturbations dont le mécanisme d'apparition n'est pas encore, aujourd'hui, parfaitement élucidé. Or connaissant le rôle joué par les lipides dans la génèse de l'athérosclérose, et le caractère particulièrement athérogène de la maladie diabétique, il semble logique de traiter conjointement la perturbation hydrocarbonée et l'anomalie lipidique. Dans ce but, nous avons pu dégager un certain nombre de points :

- * L'amélioration de la tolérance hydrocarbonée et la réduction de la perturbation lipidique suivent généralement la réduction pondérale chez l'obèse diabétique.
- * L'équilibration du diabète est un facteur important de contrôle du métabolisme lipidique, notamment pour les diabétiques insulino-dépendants.
- * La classification des troubles lipidiques constatés au cours du diabète sucré selon les critères définis par FREDRICKSON devrait permettre une orientation thérapeutique diététique visant à supprimer les facteurs pouvant induire une hyperlipémie.

- La seconde partie de notre travail a concerné :

+ En premier lieu l'étude des perturbations du métabolisme lipidique chez 87 diabétiques recensés au cours d'une

période de six mois dans le service de Diabète - Nutrition - Endocrinologie de Monsieur le Professeur CANIVET -(Hôpital SAINT-LOUIS -PARIS). Il ressort de cette étude que :

1°- Les diabétiques ont une forte propension à présenter des troubles du métabolisme lipidique (72% dans notre population constituée en très grande majorité - près de 85% - de sujets âgés de plus de 40 ans.

2° Les troubles du métabolisme lipidique paraissent plus fréquents :

- chez l'obèse : c'est parmi eux que nous avons pu constater la plus forte proportion de dyslipémies de type III et IV ;
- chez les diabétiques non insulino-dépendants ;
- lorsque le diabète n'est pas équilibré d'une manière satisfaisante, et ceci est noté avec une particulière fréquence en cas de dyslipémie de type IV

+ Dans un deuxième temps nous avons tenté de réduire ces perturbations lipidiques par une thérapeutique ou une diététique adaptées au mieux à chaque type de dyslipémie à savoir :

- réduction pondérale par restriction calorique globale pour tous les diabétiques présentant un excès de poids ;
- restriction des apports lipidiques en cas de type I ;
- médication hypolipémiante (clofibrate) et suppression des graisses animales pour les types II ;
- restriction lipidique et hydrocarbonée pour les types III ;
- restriction hydrocarbonée et suppression des boissons alcoolisées pour les types IV ;
- restriction calorique globale lipidique et hydrocarbonée pour les types V.

Vingt neuf diabétiques seulement ont pu bénéficier de ces prescriptions à visée hypolipémiante. Nous avons obtenu la disparition quasi totale ou complète des perturbations lipidiques chez 18 d'entre eux (soit 62% des cas). Aucune amélioration n'a été constatée chez les 11 diabétiques restants dont 7 n'avaient absolument pas suivi les

prescriptions diététiques.

Certes, cette étude faite sur un nombre assez limité de malades n'a nullement la prétention de s'ériger en statistique faisant autorité. Cependant, nous pensons qu'elle peut permettre, par les résultats obtenus, de mieux comprendre la nécessité d'un traitement ou d'une diététique à visée hypolipémiante menés systématiquement et conjointement au traitement antidiabétique dans l'espoir de diminuer la fréquence ou tout au moins de retarder l'apparition des complications vasculaires dégénératives qui, à notre époque, sont le souci majeur des diabétologues.

Vu :
Le Président :
Signé : J. CANIVET

Vu :
Le Doyen :
Signé : E. FOURNIER

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris
Signé : R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - AHRENS E.H, HIRSH J, OETTL K, FARQUHAR J.W, STEIN Y.
Carbohydrate induced and fat induced lipemia.
Trans. Ass. Amer. Physicians. 1961, 74, 134-146
- 2 - ALBRINK M.J.
Diet, Diabetes and serum lipids.
Diabetes 1964, 13, 425
- 3 - ANTONIADES H.N, GUNDERSEN K, PYLE H.M.
Studies on the state of Insulin in blood : The role
of glucose in the in vivo dissociation of insulin
complexes.
Endocrinology 1961, 59, 163
- 4 - ANTONIS A, BERSOHN I.
The influence of diet on serum triglycerides.
Lancet 1961, 1, 3-9
- 5 - ARNOLD P.C.
Alcohol dependent hyperlipemia : a report of a
case and a discussion of the possible mechanisms.
Med. J. Aust 1964, 2, 828-833
- 6 - ASSAN R.
Méthodes expérimentales et cliniques utilisées
pour étudier le rôle du foie dans la glycorégulation.
Rev. du Prat. 1969, 19, 1351-1372
- 7 - BAGDADE J.D, PORTE D. JR, BIERMAN E.L.
Diabetic lipemia : a form of acquired fat induced
lipemia.
New. Eng. J. Med. 1967, 276, 427

- 8 - BAGDADE J.D, PORTE D.JR, BIERMAN B.L.
Effet de la carence en Insuline sur les triglycérides
plasmatiques.
Journ. Ann. Diab. Hôtel Dieu 1970. Ed. Flammarion.
221-228
- 9 - BEAUMONT J.L, SWYNGHEDAUW B, BEAUMONT V, CLAUDE J.R,
JACOTOT B.
Les hyperlipidémies des athéroscléreux.
Rev. du Prat. 1965, 15, 4119-4130
- 10 - BERGQUIST N.
Serum lipids in an ambulatory diabetic clientele.
Effect of therapy with atromidin (clofibrate).
Act. Med. Scand. 1970, 187, 213-218
- 11 - BIERMAN E.L, AMARAL J.A.P, BELKNAP B.H.
Hyperlipemia and diabetes mellitus.
Diabetes 1966, 15, 675-679
- 12 - BIERMAN E.L, GORDIS E, HAMLIN J.I.
J.Clin. Invest. 1965, 44, 1028
- 13 - BIERMAN E.L, PORTE D.J.R.
Carbohydrate intolerance and lipemia.
Ann. Med. Int. 1968, 4, 926-933
- 14 - BIZERTE G.
Les troubles du métabolisme lipidique au cours du
diabète.
Vie Medic. 1964, 45, 1879-1888
- 15 - BLUMENTHAL H.T, GOLDENBERG S, BERNIS W.
Pathology and pathogenesis of the disseminated angiopathy
of diabetes mellitus.
On the nature of treatment of diabetes mellitus.
I vol. Excerpta Med. Edit. 1965, p.397

16 - BOYER J.

Métabolisme hépatique des triglycérides.

Journ. Ann. Diab. Hôtel Dieu 1970. Ed. Flammarion 161-169

17 - BURGER M, GRUTZ.

Arch. Derm. Syph. 1932, 166, 542-575

18 - BUTTURINI U.

Rapports entre insulinémie, utilisation glucidique et indices biohumoraux athérogéniques dans l'athéromasie des coronaires.

Journ. Ann. Diab. Hôtel Dieu 1970. Ed. Flammarion 298-306

19 - CANIVET J, MANTEL O.

Hyperlipidémies secondaires.

Rev. du Prat. 1965, 15, 4061-4067

20 - CANIVET J, PASSA Ph.

Les manifestations vasculaires du diabète sucré.

Coeur et Med. Int. 1970, 2, 251-261

21 - CHANCE G.W, ALBUTT E.C, EDKINS S.M.

Lipids and lipoproteins in untreated diabetes.

Lancet 1969, 2, 544-545

22 - CHANCE G.W, ALBUTT E.C, EDKINS S.M.

Serum lipids and lipoproteins in untreated diabetic children.

Lancet 1969, 1, 1126-1128

23 - CHRISTOPHE J.

Les obésités expérimentales.

Rev. du Prat. 1964, 14, 35.51 - 35.59

- 24 - CORNOG J.L, FITTS W.T, KUO P.T.

Intra mural and pericapillary distribution of lipids
in gingival tissue of patients with carbohydrate induced
hyperglyceridemia.

Circulation 1968, 38, 201-206

- 25 - DARNAUD C.

Diabète sucré et lipides.

Rev. du PRAT. 1965, 15, 679-689

- 26 - DAUCHY F, PROTIN P, ASSAN R, FABIANI P.

Evolution du glucose, des acides gras et du glycérol
plasmatique dans 10 acido cétones diabétiques graves
traitées.

Ann. Biol. Clin. 1970, 28, 55-58

- 27 - DEBRY G, LAURENT J, GUISARD D, GONAND J.P, MEJEAN L, DROUIN P.

Etude de la glycorégulation au cours des hypertriglycé-
ridémies essentielles.

Jour. Ann. Diab. Hotel Dieu 1970. Ed. Flammarion 229-240

- 28 - DE GENNES J.L.

Relations réciproques des troubles de la glycorégulation
des lipides circulants et des états diabétiques.

La Rev. de Med. 1970, 14, 825-830

- 29 - DE GENNES J.L, BOUCHON J.P.

Les hyperlipémies ou hypertriglycéridémies idiopathiques.

Rev. du Prat. 1965, 15, 4095-4116

- 30 - DE GENNES J.L, TRUFFERT J, SALMON D.

Place des troubles de la glycorégulation dans les dif-
férentes variétés d'hyperlipémies.

Jour. Ann. Diab. Hotel Dieu 1970. Ed. Flammarion. 247-257

- 31 - DE GENNES J.L, SALMON D, TURPIN G, TRUFFERT J.

Génétique des hyperlipidémies.

Ann. Biol. Clin. 1970, 28, 121-130

- 32 - DE GENNES J.L, SUJONO S, TRUFFERT J.
Confrontation des données de l'électrophorèse des lipoprotéines de LEES et HATCH et de la formule lipidique chimique des lipides circulants.
Rev. Franç. Etu. Clin. Biol. -Paris- (à paraître)
- 33 - DENTON R.M, HALPERIN M.L, RANDLE P.J.
Control of triglyceride storage in adipose tissue, and muscle, in physiopathology of adipose tissue.
Excerpta. Med. (J. Vague Edit.) Amsterdam 1969
- 34 - DEROT M, PIGNARD P, PRUNIER P.
Cholestérol et diabète sucré.
Colloque International sur le cholestérol 1961.
I tome, p 81-85
- 35 - DEUIL R, DAVY J, DELOUX G, DUVAL J.
Variation du taux des acides gras libres du plasma au cours de trois épreuves dynamiques chez les sujets normaux et dans divers types de diabète sucré.
Path. Biol. 1965, 13, 1129-1139
- 36 - DEUIL R, DELOUX G, DUVAL J.M, DAVY J, GUINARD U.J, LETAILLEUR M.
Variation de la lipacidémie et de la glycémie au cours du test du tolbutamide intra-veineux chez 126 sujets normaux ou diabétiques.
Le Diabète 1968, 16, 45-53
- 37 - DOLE V.
Significance of NEFA in plasma.
Ann. Int. Med. 1958, 101, 1005
- 38 - FARQUHAR J.W, FRANK R.C, REAVEN G.M.
Glucose insulin and triglycerides responses to high and low carbohydrate diets in man.
J. Clin. Invest. 1966, 45, 1648

- 39 - FELBER J.P, VANNOTI A.
Considérations sur la pathogénie du diabète sucré.
Actual. Endoc. de la Pitié. Ed. Expansion-Paris- 1964
p. 189
- 40 - FLATT J.P, BAIL E.G.
Pathways of glucose metabolism.
Handbook of physiology 1965, 5, 273-279
- 41 - FREDRICKSON D.S, LEES R.S.
A system for phenotyping hyperlipoproteinemia circulation.
Circulation 1965, 321-327, 31
- 42 - FREDRICKSON D.S, LEVY R.I, LEES R.S.
Fat transport in lipoproteins an integrated approach
to mechanism and disorders.
New. Engl. J. Med. 1967, 276 - p. 34-44, p. 94-103,
p. 148-156, p. 215-225, p. 275-281
- 43 - GAJDOS A.
La biochimie du tissu adipeux.
Press. Med. 1970, 78, 319-323
- 44 - GALTON D.J, WILSON J.P.D.
Defect in glucose utilisation in adipose tissue of
patients with maturity on set diabetes.
Brit. Med. J. 1969, 1, 616-617
- 45 - GLIGORE V, LUCACIU O.
Interrelations clinicopathogéniques dans l'angio-
pathie du diabète sucré. "Triangiopathia Diabetica".
Journ. Ann. Diab. Hôtel Dieu 1967. Ed. Flammarion 316-339

- 46 - GLUECK C.J, LEVY R.I, FREDRICKSON D.S.

Immunoreactive insulin, glucose tolerance and carbohydrate inducibility in types II, III, IV and V hyperlipoproteinemia.

Diabetes 1969, 18, 739-747

- 47 - HANOUNE J, SALTIEL H, DE GENNES J.L.

Métabolisme des acides gras libres.

Rev. du Prat. 1965, 15, 4133-4144

- 48 - JACOTOT B

Lipides circulants et métabolisme de la paroi artérielle - Relation avec l'athérome.

Journ. Ann. Diab. Hôtel Dieu 1970. Ed. Flammarion 195-201

- 49 - JENKINS D.J.A.

Modern concepts of free fatty acid and blood glucose homeostasis in diseases involving altered lipid metabolism.

Lancet 1967, 2, 341-344

- 50 - JONES D.P, ARKY R.

Effects of insulin on triglyceride and free fatty acid metabolism in man.

Metabolism 1965, 14, 1287-1293

- 51 - JOSLIN E.P, ROOT H.F, WHITE P, MARBLE A.

The treatment of diabetes mellitus.

9eme Edit. I vol. Lea & Febiger Edit. Philadelphie 1952

- 52 - JOUVE A, VAGUE Ph, HEUILLET G.

Incidences du diabète dans l'athérosclérose.

Journ. Ann. Diab. Hôtel Dieu 1970, Ed. Flammarion 271-282

- 53 - KUO P.T, BASSET D.R.

Dietary sugar in the production of hyperglyceridemia.
Ann. Intern. Med. 1965, 62, 1199-1212

- 54 - LABADIE P.

Les membranes cellulaires : Structures actives.
Press. Med 1969, 19, 2971-2983

- 55 - LANDAU B.R, KATH J.

Pathways of glucose metabolism.
Handbook of Physiology 1965, 5, 253-271

- 56 - LAWES J.B, GILBERT J.H.

Composition of foods in relation to respiration and
feeding of animals.
Brit. Ass. Advance. Sci. 1852, 323

- 57 - LEES R.S, FREDRICKSON D.S.

Carbohydrate induction of hyperlipemia in normal man.
Clin. Research. 1965, 13, 327

- 58 - LEES R.S, HATCH F.T.

Shaper separation of lipoprotein species by paper
electrophoresis in albumin-containing buffer.
J. Lab. Clin. Med 1963, 61, 518

- 59 - LOEPER J, ROUFFY J, Melle LOEPER J.

Hyperlipoprotéïnémies essentielles : conception et
nomenclature actuelles. Fréquence et répartition
chez l'athéroscléreux.
Prog. Med. 1968, 96, 375-390

- 60 - LOEPER J, ROUFFY J, Melle LOEPER.

Conceptions actuelles des hyperlipidémies mixtes. .
Prog. Med. 1970, 98; 323-327

- 61 - LUBETZKI J, CHEBAT H.

Incidence de l'athérosclérose chez le diabétique.
Journ. Ann. Diab. Hôtel Dieu 1970, Ed. Flammarion.
259 -269

- 62 - MAC DONALD I.

Effets des hydrates de carbone alimentaires sur la
lipémie et l'athérosclérose.
Journ. Ann. Diab. Hôtel Dieu 1970, Ed. Flammarion.
241-246

- 63 - MACHEBORUF M.

Thèse de sciences.
PARIS - 1929

- 64 - MAHLER R, STAFFORD W.S, TARRANT D.E, ASHMORE J.

The effect of insulin on lipolysis.
Diabetes 1964, 13, 297-302

- 65 - NEW M.I, ROBERTS T.N, BIERMAN E.L, READER G.G.

The significance of blood lipid alterations in
diabetes mellitus.
Diabetes 1963, 12, 208-212

- 66 - OSTRANDER L.D, FRANCIS T, HAYNER N.S, KSELBERG M.O;
EPSTEIN F.H.

The relationship of cardiovascular disease to
hyperglycaemia.
Ann. Int. Med. 1965, 62, 1188-1198

- 67 - PATHE G, CONTESSE G, POLGE U.

Les anomalies de la triglycérémie chez l'obèse
diabétique.
Sem. des Hôpit. 1966, 52, 3188-3191

68 - PELKONEN R.

Effects of acute elevation of plasma glycerol triglyceride and free fatty acid levels on glucose utilisation and plasma insulin.

Diabetes 1968, 17, 76-82

69 - POLONOVSKI J, MAITROT B.

Formes de transport plasmatique des triglycérides.
Les différentes lipoprotéines.

Journ. Ann. Diab. Hôtel Dieu 1970. Ed. Flammarion
156-159

70 - POTHIER L, VON ITALLIE T.B.

The role of the thyroid in lipid mobilisation.

Clin. Res. 1960, 3, 377

71 - RANDLE P.J, GARLAND P.B, HALES C.N, NEWSHOLME E.A.

The glucose fatty acid cycle, its rôle in insulin sensitivity and the metabolic disturbance of diabetes mellitus.

Lancet 1963, 1, 785-789

72 - REAVEN G.M, LERNER R.L, STERN M.P, FARQUHAR J.W.

Role of insulin in endogenous hypertriglyceridemia:

J. Clin. Invest. 1967, 46, 1756-1767

73 - RECANT L, ALP H, KOCH M.B, EGGEMAN J.

Non esterified fatty acid-releasing activity of diabetic serum.

Lancet 1963, 2, 614

74 - REINHEIMER W, BLIFFEN G, MAC COY J, WALLACE D, ALBRINK M.J.

Weight gain, serum lipids, and vascular disease in diabetics.

Am. J. Clin. Nutr. 1967, 20, 986-995

- 75 - RENOLD A.E, CROFFORD O.B, STAUFFACHER W, JEAN RENAUD B.
Hormonal control of adipose tissue metabolism with
special reference to effects of insulin.
Diabetologia. 1965, 1, 4-12
- 76 - RIGAS, A.N, BITTLES A.H, HADDEN D.R, MONTGOMERY D.A.D.
Arcadian variation of glucose, insulin and free fatty
acids during long-term use of oral hypoglycaemic agents
in diabetes mellitus.
Brit. Med. J. 1968, 4, 25-28.
- 77 - ROMANI J.D, BOUTTIER M, BERNHEIM R, LOO H, REYES R,
ALBEAUX-FERNET M.
Obésité et maladie diabétique.
Sem. des Hôpi. Paris 1968, 44, 275-286
- 78 - ROUFFY J, MELLE LOEPER J.
Dépendances alimentaires des hyperlipidémies.
Progrès Med. 1968, 96, 393-398
- 79 - SEARCY R.L, GIDDINGS J.A, DOUGLAS G.L, BERGQUIST L.M.
Diabetic lipaemia ; sex, age relationship.
Lancet 1963, 1, 953-954
- 80 - SHIPP J.C.
Interrelation between carbohydrate and fatty acid
metabolism of isolated perfused rat heart.
Metabolism 1964, 13, 852
- 81 - STOUT R.W.
Métabolisme lipidique dans la paroi artérielle. Ses
relations avec l'athérosclérose.
Journ. Ann. Diab. Hôtel Dieu 1970. Ed. Flammarion
181-194

82 - STROBICI D.

Mobilisation des graisses de dépôt et problème de l'obésité.

Cah. Nutr. Diet. 1969, 4; 69-78

83 - SWYNGHEDAUB B.

Cholestérol, triglycérides, et acides gras non estérifiés circulant chez 91 diabétiques.

Le Diabète 1968, 16, 40-44

84 - SWYNGHEDAUB B, CLAUDE J.R, BEAUMONT J.L.

Effets d'une injection intra-veineuse de glucose sur la triglycéridémie de sujets normaux et de diabétiques.

Rev. Franç. Etud. Clin et Biol. 1965, 10, 427-430

85 - VAGUE J, CODACCIONI J.L, VAGUE Ph.

L'hyperinsulinisme prédiabétique.

Med. et Hyg. 1965, 23, 480-481

86 - VALLANCE-OWEN J, JERWELL.

In vitro effect of the synalbumin insulin antagonist and of beta chain albumin.

Lancet 1967, 2, 21

87 - VERDONK G.

Différences entre les perturbations sanguines du métabolisme lipidique chez les diabétiques et les athéroscléreux.

Med. Hyg. 1965, 23, 487-491

88 - VERDONK G.

Altérations biochimiques sanguines de nature lipidique chez les diabétiques.

Journ. Ann. Diab. Hôtel Dieu 1970. Ed. Flammarion p. 165

89 - VOLFIN P.

Quelques données actuelles sur le mécanisme d'action de l'insuline.

Path. Biol. 1970, 18, 521-524

90 - WAREMBOURG H, BIZERTE G, JAILLARD J, SEZILLE G, BERTRAND M.

Modification du taux plasmatique des acides gras non estérifiés au cours du diabète, étudiés par les méthodes de dosage titrimétrique et colorimétrique. Le Diabète 1968, 16, 198-204

91 - WATKINS D.M, FROEB H.F, HATCH F.T, GUTMAN A.B.

Effects of diet in essential hypertension : Results with unmodified kempner rice diet in 50 hospitalized patients.

Amer. J. Med. 1951, 9, 441

92 - YALOW R.S, BERSON S.A.

Immunoassay of plasma insulin concentrations in normal and diabetic man : Insulin secretory response to glucose and other agents.

J. Clin. Invest. 1960, 39, 1041

93 - YALOW R.S, BERSON S.A.

Plasma insulin concentrations in non diabetic and early diabetic subjects.

Diabetes, 1960, 9, 254-260

